

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392838 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.04(22) Дата подачи заявки
2022.05.13

(51) Int. Cl. C07D 237/32 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА MGLU7

(31) 2106871.3

(32) 2021.05.13

(33) GB

(86) PCT/EP2022/063106

(87) WO 2022/238579 2022.11.17

(71) Заявитель:
АДДЕКС ФАРМА С.А. (CH)

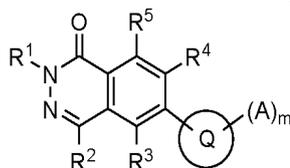
(72) Изобретатель:

Папарин Жан-Лорен, Рошер Жан-Филипп (CH), Медер Патрик, Штах Тания (DE), Дюве Гийом (FR), Тан Лам (CH)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



где A, m, Q, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в формуле (I); которые являются отрицательными аллостерическими модуляторами метаботропного глутаматного рецептора подтипа 7 (mGlu7) и которые полезны для лечения или предупреждения неврологических, слуховых и психических расстройств, связанных с глутаматергической дисфункцией, и заболеваний, в которые вовлечен mGlu7 подтип метаботропных рецепторов. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к способам получения таких соединений и таких композиций, а также к применению таких соединений для предупреждения или лечения неврологических, слуховых и психических расстройств и заболеваний, в которые вовлечен mGlu7.

A1

202392838

202392838

A1

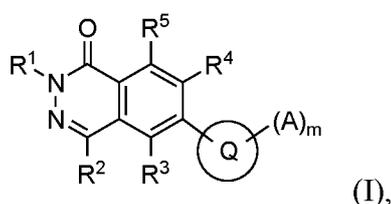
PCT/EP2022/063106

МПК: C07D 237/32 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
 C07D 401/04 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01) C07D 491/08 (2006.01)
 C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)
 C07D 403/10 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

**ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
 ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА
 MGLU7**

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



где A, m, Q, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в формуле (I); которые являются отрицательными аллостерическими модуляторами метаботропного глутаматного рецептора 7 подтипа (mGlu7) и которые полезны для лечения или предупреждения неврологических, слуховых и психических расстройств, связанных с глутаматергической дисфункцией, и заболеваний, в которые вовлечен mGlu7 подтип метаботропных рецепторов. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к способам получения таких соединений и таких композиций, а также к применению таких соединений для предупреждения или лечения неврологических, слуховых и психических расстройств и заболеваний, в которые вовлечен mGlu7.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Глутамат является основным аминокислотным транмиттером в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих. С глутаматом связаны многочисленные физиологические функции, такие как обучение и память, сенсорное восприятие, развитие синаптической пластичности, контроль двигательной активности, дыхание и регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы. Кроме того, глутамат лежит в основе ряда различных неврологических и психических заболеваний, при которых наблюдается дисбаланс глутаматергической нейротрансмиссии.

Глутамат опосредует синаптическую нейротрансмиссию посредством активации каналов ионотропных глутаматных рецепторов (iGluRs), рецепторов NMDA (N-метил-D-аспаратат), AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и

каинатных рецепторов, которые ответственны за быструю возбуждающую трансмиссию (Nakanishi *et al.* (1998) *Brain Res. Rev.*, 26:230-235).

Кроме того, глутамат активирует метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs), которые играют модулирующую роль, что способствует тонкой регулировке синаптической эффективности (Niswender & Conn (2010) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 50:295-322). В отличие от iGluRs, mGluRs не опосредуют, а скорее «модулируют» синаптическую трансмиссию, действуя на разных уровнях трехстороннего синапса, образованного соединением терминалей аксона, дендритных шипиков и астроцитов. mGluR представляют собой содержащие семь трансмембранных доменов сопряженные с G-белками рецепторы (GPCR), принадлежащие 3 семейству GPCR наряду с кальций-чувствительными, ГАМК-В- и феромонными рецепторами. Глутамат активирует mGluR путем связывания с участком на крупном внеклеточном аминоконцевом домене рецептора, который здесь называют ортостерическим участком связывания. Эта активация вызывает конформационное изменение остальной части рецептора, что приводит к активации G-белка и, как следствие, к большому разнообразию внутриклеточных сигнальных путей. Семейство mGluR состоит из восьми членов. Их подразделяют на три группы (группу I, содержащую mGlu1 и mGlu5; группу II, содержащую mGlu2 и mGlu3; группу III, содержащую mGlu4, mGlu6, mGlu7 и mGlu8) в зависимости от гомологии последовательностей, фармакологического профиля и природы активируемых внутриклеточных сигнальных каскадов (Schoepp *et al.* (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476).

Среди mGlu-рецепторов наиболее широко распространен подтип mGlu7, который является пресинаптическим для широкого диапазона синапсов, что, как предполагают, имеет решающее значение как для нормального функционирования ЦНС, так и для ряда психических и неврологических расстройств (Ohishi *et al.* (1995) *J. Comp. Neurol.* 360(4):555-570; Kinzie *et al.* (1995) *Neuroscience*, 69(1):167-176; Corti *et al.* (1998) *Eur. J. Neurosci.* 10(12):3629-3641). Рецептор mGlu7 сопряжен с аденилатциклазой по принципу обратной связи посредством активации G α i-белка, и его активация в качестве пресинаптического ауторецептора приводит к ингибированию высвобождения глутамата и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) в синапсе (Dalezios *et al.* (2002) *Cereb. Cortex*, 12(9):961-974; Cartmell and Schoepp (2000) *J. Neurochem.*, 75:889-907; Somogyi *et al.* (2003) *Eur. J. Neurosci.* 17(12):2503-2520), тем самым формируя синаптические ответы в глутаматергических синапсах, а также он является ключевым регулятором тормозной

ГАМК-ергической трансмиссии с конечной целью тонкой настройки общей возбудимости мозга.

Ранее большинство доступных фармакологических средств, нацеленных на mGluR, представляли собой ортостерические лиганды, которые перекрестно реагируют с несколькими представителями данного семейства, поскольку являются структурными аналогами глутамата (Schoepp *et al.* (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476). Однако благодаря новым методам скрининга стало возможным выявить молекулы, селективные к отдельным mGluR, которые действуют посредством аллостерических механизмов, модулируя рецептор путем связывания с участком, отличным от высококонсервативного ортостерического участка связывания. Такие типы молекул были обнаружены для нескольких mGluR (обзор в Hellyer *et al.* (2017) *Curr. Opin. Pharmacol.* 32:49-55; Stansley & Conn (2019) *Trends Pharmacol. Sci.* 40(4):240-52; Dogra & Conn, (2022) *Mol.* 101(5):275-285). В последние годы было идентифицировано несколько малых молекул, нацеленных на рецепторы mGlu7 (обзор в Vasquez-Villa & Trabanco (2019) *Med. Chem. Comm.* 10:193-9). AMN082 был описан как мощный селективный и активный аллостерический агонист mGlu7 системного действия (Mitsukawa *et al.* (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102:18712-18717). Недавно также был описан 7-гидрокси-3-(4-йодфенокси)-4H-хромен-4-он (XAP044), аллостерический антагонист mGlu7 (Gee *et al.* (2014) *J. Biol. Chem.* 18;289(16):10975-10987), действующий через связывающий карман, локализованный во внеклеточном Venus flytrap домене рецептора. Наконец, было описано несколько классов соединений, таких как производные изоксазолпиридинона, производные фенилбензамида, производные дигидробензоксазолона, производные тетрагидрофалазинона, которые фармакологически охарактеризованы как селективные отрицательные аллостерические модуляторы mGlu7 (Suzuki *et al.* (2007) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 323:147-156; Kalinichev *et al.* (2013) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 344(3):624-636; Reed *et al.* (2017) *ACS Med. Chem. Lett.* (12):1326-1330 и Duvey *et al.* (2019) WO2019063569).

В частности, модуляторы mGlu7, и предпочтительно антагонисты, обратные агонисты и отрицательные аллостерические модуляторы (NAM), как сообщают, имеют потенциал для лечения неврологических, психических расстройств, расстройств настроения, а также болевых и слуховых расстройств, по данным экспериментальных исследований на лабораторных животных, признаваемых релевантными в отношении клинических синдромов.

Совместная экспрессия mGlu7 в областях мозга и фармакологические манипуляции с mGlu7 у генетически модифицированных мышей и животных дикого типа

свидетельствуют о важной роли mGlu7 при многочисленных расстройствах ЦНС, включая депрессию, шизофрению, тревожность, обсессивно-компульсивные расстройства и связанные с ними симптомы (обзор Pallazo *et al.* (2016) *Curr. Neuropharmacol.* 14(5): 504-513), и, в частности, при острых и хронических стресс-опосредованных расстройствах (обзор Peterlik *et al.* (2016) *Curr Neuropharmacol.* 14(5):514-539).

Было показано, что mGlu7 локализуется в ядрах лимбической системы, таких как мозжечковая миндалина, гиппокамп и голубое пятно, областях, которые, как известно, являются критическими для проявления минимальной седации и действия антидепрессантов (Kinoshita *et al.* (1998) *J. Comp. Neurol.*, 393(3):332-352; Makoff *et al.* (1996) *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 40(1):165-170; Kinzie *et al.* (1995) *Neuroscience*, 69(1):167-176). Более того, исследования на нескольких поведенческих моделях (тест «темно-светлая камера», приподнятый лабиринт, тест «лестница», тест «принудительное плавание» и тест «подвешивание за хвост») показали, что нокаутные по mGlu7 животные демонстрируют анксиолитический и антидепрессивный фенотип, а также некоторый дефицит в миндалина-зависимом поведении (реакция на страх и условнорефлекторно выработанное отвращение к пище) (Cryan *et al.* (2003) *Eur. J. Neuroscience*, 17:2409-2417). Таким образом, фармакологический агент, направленный на модуляцию активности mGlu7, может представлять собой новый терапевтический подход к лечению неврологических и психических расстройств, таких как тревожность и депрессия.

Активация mGlu7 с помощью аллостерического агониста AMN082 повышает уровень гормонов стресса кортикостерона и АКТГ (адренокортикотропный гормон) в плазме крови (Mitsukawa *et al.* (2005) *PNAS*, 102(51):18712-18717). Этот эффект полностью отсутствует у мышей, нокаутных по mGlu7. Эти результаты согласуются с результатами предыдущих генетических исследований, показавших, что mGlu7 является важным регулятором реакции на стресс *in vivo* (Mitsukawa *et al.* (2006) *Neuropsychopharm.*, 31(6):1112-1122). В этой работе Mitsukawa *et al.* продемонстрировали, что абляция mGlu7 вызывает дисрегуляцию оси ГГН (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось) и повышает уровень белка BDNF (нейротрофический фактор головного мозга) в гиппокампе, указывая на то, что этот рецептор может быть причастен к стресс-опосредованным психическим расстройствам, таким как тревожность, депрессия, посттравматический стрессовый синдром, поведение, вызванное врожденным страхом, например приобретение и угасание условно-рефлекторного страха или условно-рефлекторного отвращения к пище. Эти данные также подтвердили предыдущие наблюдения, в которых мыши с дефицитом mGlu7 демонстрировали заметное снижение опосредованной страхом реакции замиранья

во время электроболевого раздражения лап и нарушение способности ассоциировать вкусовой стимул с вызывающей недомогание инъекцией LiCl (условно-рефлекторное отвращение к пище, СТА) (Masugi *et al.* (1999) *J. Neurosci.*, 19(3):955-963). Эти мыши также продемонстрировали дефицит в приобретении и угасании способности к обучению условным реакциям по сравнению с животными дикого типа (Goddyn *et al.* (2008) *Neurobiol. Learn. Mem.*, 90(1):103-111).

Противоречивые эффекты, наблюдаемые при использовании аллостерического агониста AMN082, могут быть объяснены быстрой и длительной интернализацией рецептора mGlu7, совпадающей с функциональным антагонизмом, а его слабая селективность *in vivo* предполагает потенциальное нецелевое участие (Sukoff Rizzo *et al.* (2011) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 338(1):345-352; Pelkey *et al.* (2007) *Neuropharmacology* 52(1):108-117).

Недавнее открытие нескольких отрицательных аллостерических модуляторов способствовало лучшему пониманию функциональной роли mGlu7 в функционировании нейронов. 6-(4-Метоксифенил)-5-метил-3-пиридин-4-илизоксазол[4,5-*c*]пиридин-4(5*H*)-он (ММРIP), вводимый *in vivo*, продемонстрировал анксиолитико-, антидепрессантоподобные свойства, а также улучшенное функционирование когнитивной системы в модели грызунов (Palazzo *et al.* (2015) *Pain*, 156(6):1060-1073). 7-Гидрокси-3-(4-йодфенокси)-4*H*-хромен-4-он (ХАР044), как было показано, оказывал антистрессо-, антидепрессивно- и анксиолитикоподобное действие и сокращал замирание в парадигме условно-рефлекторного замирания (Gee *et al.* (2014) *J. Biol. Chem.* 289(16):10975-10987). Кроме того, (*S*)-6-(2,4-диметилфенил)-2-этил-6,7-дигидробензо[*d*]оксазол-4(5*H*)-он (ADX71743) продемонстрировал анксиолитикоподобное действие в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт» и «закапывание шариков», а также снижал гиперактивность, вызванную амфетамином, без изменения исходной локомоторной активности (Kalinichev *et al.* (2013) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 344(3):624-636). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование mGlu7 с помощью модулятора может быть полезно для лечения расстройств настроения, связанных с тревожностью, депрессией и ПТСР (посттравматическим стрессовым расстройством).

Кроме того, рецепторы mGlu7 также были вовлечены в сигнальные пути, затрагиваемые во время боли. Учитывая высокую и расширенную экспрессию mGlu7 как в периферической, так и в центральной нервной системе, было установлено, что он играет роль в регуляции болевого поведения. Роль mGlu7 в возникновении боли была недавно продемонстрирована с помощью инъекции AMN082 непосредственно в центральное ядро

миндалины (CeA) или в периакведуктальное серое вещество (PAG). В нормальных условиях активация mGlu7 миндалины ускоряет болевые реакции, что проявляется в снижении порогов спинального сгибательного рефлекса и усилении воспринимаемых на слух и ультразвуковых вокализаций, вызываемых кратковременным сдавливанием колена (Palazzo *et al.* (2008) *Neuropharmacol.*, 55(4):537-545). Аналогичным образом активация mGlu7 PAG снижала термоцептивные пороги, измеренные при использовании латентного периода отдергивания хвоста у крыс (Marabese *et al.* (2007) *J. Neurophysiol.*, 98:43-53). В моделях боли у грызунов AMN082 подавлял гипералгезию (Dolan *et al.* (2009) *Behav. Pharmacol.* 20(7):596-604); Osikowicz *et al.* (2008) *Pain* 139(1):117-126). Кроме того, было показано, что отрицательный аллостерический модулятор ADX71743 рецептора mGlu7 уменьшает висцеральную боль в стресс-чувствительной модели висцеральной гиперчувствительности (Moloney *et al.* (2015) *Neurobiol. Stress* 2:28-33). В целом эти данные свидетельствуют о том, что активация рецепторов mGlu7 ухудшает восприятие боли, а ингибирование mGlu7 снижает его, тем самым подтверждая, что отрицательные аллостерические модуляторы этого рецептора могут быть полезны для лечения боли и связанных с болью расстройств.

Полногеномные исследования также показали взаимосвязь рецептора mGlu7 с возрастным снижением слуха (ARHI), называемым также пресбиакузисом. В результате был выявлен высокосignificantный и реплицируемый однонуклеотидный полиморфизм (SNP), расположенный в гене GRM7, кодирующем рецептор mGlu7 (Van Laer *et al.* (2010) *Eur. J. Hum. Genet.*, 18(6):685-693; Friedman *et al.* (2009) *Hum. Mol. Genet.*, 18(4):785-796; Newman *et al.* (2012) *Hear Res.* 294:125-132; Luo *et al.* (2013) *PLoS One*, 8(10):e77153; Haider *et al.* (2017) *Front. Aging Neurosci.* 9:346; Matyas *et al.* (2019) *Pathol. Oncol. Res.* 25(4):1645-52; Chang *et al.* (2018) *J. Int. Adv. Otol.* 14(2):170-175). Также были выявлены варианты GRM7, которые ассоциированы с потерей слуха, вызванной шумом, как сообщено Lu *et al.* (*BMC Med. Genet.* (2018), 19(1):4), и тиннитусом, как сообщено Haider *et al.* (*Front. Aging Neurosci.* (2017), 9:346). Наконец, экспрессия mGlu7, изученная с помощью иммуногистохимии, обнаружена в нейронах спирального ганглия, во внутренних и внешних волосковых клетках кортиева органа и в волосковых клетках вестибулярного аппарата, образованного саккулусом, утрикулусом и ампулярным гребешком (Friedman *et al.* (2008) WO2008131439). Эти данные подтверждают, что модуляторы рецептора mGlu7 могут быть использованы в экспериментальном лечении слуховых расстройств, связанных с внутренним ухом и слуховой сенсорной системой, таких как возрастная потеря слуха (пресбиакузис), потеря

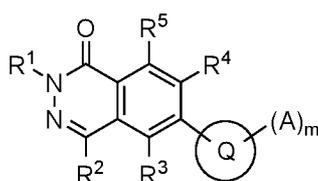
слуха, вызванная шумом, острая и хроническая потеря слуха, тиннитус, болезнь Меньера и вестибулярные расстройства.

Наконец, помимо широкого распространения в ЦНС mGlu7 демонстрирует самую высокую степень эволюционной сохранности среди всех mGluR (Flor *et al.* (1997) *Neuropharmacol.*, 36:153-159), что свидетельствует о важной роли этого рецептора в функционировании ЦНС. Кроме того, он обладает относительно низким сродством к глутамату (Okamoto *et al.* (1994) *J. Biol. Chem.*, 269:1231-1236), поэтому он может оставаться неактивным при нормальной трансмиссии, становясь активным только в периоды избыточного высвобождения глутамата (Ferraguti F. and Shigemoto R. (2006) *Cell Tissue Res.*, 326:483-504). В совокупности эти данные убедительно свидетельствуют о возможном применении модуляторов mGlu7 при таких клинических показаниях, как нейропротекция (для лечения инсульта и черепно-мозговой травмы, ишемического повреждения и нейротоксичности).

В целом эти фармакологические и генетические данные убедительно подтверждают возможное применение модуляторов mGlu7 для лечения широкого спектра заболеваний и связанных с ними симптомов, включая психические, неврологические, нейро-онтогенетические, слуховые и болевые расстройства.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к соединениям, обладающим активностью модулятора метаботропных глутаматных рецепторов 7 подтипа. В наиболее общем аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I)



(I),

его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма, где:

Q представляет собой возможно замещенный арил или гетероарил, который может быть дополнительно замещен 1-5 радикалами (A)_m;

m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5;

указанный или каждый (A)_m независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, -CN, -OH, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -SH, -NH₂ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы (например группы, состоящей из) -(C₁-

C_6 алкила, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_2-C_6)$ алкинила, $-(C_2-C_6)$ алкенила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_3-C_8)$ циклоалкенила, $-(C_1-C_6)$ цианоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-арила, арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен-OR⁶, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-OR⁶, $-NR^6(C_2-C_6)$ алкилен-OR⁷, $-(C_3-C_6)$ алкинилен-OR⁶, $-(C_3-C_6)$ алкинилен-NR⁶R⁷, $-(C_3-C_6)$ алкенилен-OR⁶, $-(C_3-C_6)$ алкенилен-NR⁶R⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-S-R⁶, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-S-R⁶, $-NR^6-(C_2-C_6)$ алкилен-S-R⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-S(=O)-R⁶, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен-S(=O)-R⁶, $-NR^6-(C_1-C_6)$ алкилен-S(=O)-R⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-S(=O)₂-R⁶, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен-S(=O)₂-R⁶, $-NR^6-(C_1-C_6)$ алкилен-S(=O)₂-R⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR⁶R⁷, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁶R⁷, $-NR^6-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁷R⁸, $-(C_0-C_6)$ алкилен-S(=O)₂NR⁶R⁷, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен-S(=O)₂NR⁶R⁷, $-NR^6-(C_1-C_6)$ алкилен-S(=O)₂NR⁷R⁸, $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR⁶-S(=O)₂R⁷, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁶-S(=O)₂R⁷, $-NR^6-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁷-S(=O)₂R⁸, $-(C_0-C_6)$ алкилен-C(=O)-NR⁶R⁷, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен-C(=O)-NR⁶R⁷, $-NR^6-(C_1-C_6)$ алкилен-C(=O)-NR⁷R⁸, $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR⁶C(=O)-R⁷, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁶C(=O)-R⁷, $-NR^6-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁶C(=O)-R⁷, $-NR^6-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁷C(=O)-R⁸, $-NR^6C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен-OR⁷, $-NR^6C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен-NR⁷R⁸, $-(C_0-C_6)$ алкилен-OC(=O)-R⁶, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-OC(=O)-R⁶, $-NR^6-(C_2-C_6)$ алкилен-OC(=O)-R⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-C(=O)-OR⁶, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен-C(=O)-OR⁶, $-NR^6-(C_1-C_6)$ алкилен-C(=O)-OR⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-C(=O)-R⁶, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен-C(=O)-R⁶, $-NR^6-(C_1-C_6)$ алкилен-C(=O)-R⁷, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен-OR⁶, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен-NR⁶R⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR⁶-C(=O)-OR⁷, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен-NR⁶-C(=O)-OR⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-O-C(=O)-NR⁶R⁷, $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸, $-NR^6-(C_2-C_6)$ алкилен-NR⁷-C(=O)-NR⁸R⁹ и $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR⁶-C(=NR⁷)-NR⁸R⁹;

R^1 представляет собой возможно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_1-C_6)$ галогеналкил, $-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ цианоалкил, $-(C_2-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкил, арил, $-(C_1)$ алкилен-арил, гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикл, гетероарил или $-(C_1)$ алкилен-гетероарил, где арильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо может быть замещено 1-5 независимыми радикалами (B)_n;

n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5;

указанный или каждый (B)_n независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SH$, $-NH_2$ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы (например группы, состоящей из) $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_2-C_6)$ алкинила, $-(C_2-C_6)$ алкенила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_3-C_8)$ циклоалкенила, $-(C_1-C_6)$ цианоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-арила, арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила, гетероарила, -

(C₁-C₆)алкилен-гетероцикла, гетероцикла, -(C₀-C₆)алкилен-OR¹⁰, -O-(C₂-C₆)алкилен-OR¹⁰, -NR¹⁰(C₂-C₆)алкилен-OR¹¹, -(C₃-C₆)алкинилен-OR¹⁰, -(C₃-C₆)алкинилен-NR¹⁰R¹¹, -(C₃-C₆)алкенилен-OR¹⁰, -(C₃-C₆)алкенилен-NR¹⁰R¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-S-R¹⁰, -O-(C₂-C₆)алкилен-S-R¹⁰, -NR¹⁰-(C₂-C₆)алкилен-S-R¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)-R¹⁰, -O-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)-R¹⁰, -NR¹⁰-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)-R¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂-R¹⁰, -O-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)₂-R¹⁰, -NR¹⁰-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)₂-R¹¹, -S(=O)(=NH)-R¹⁰, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁰R¹¹, -O-(C₂-C₆)алкилен-NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰-(C₂-C₆)алкилен-NR¹¹R¹², -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂NR¹⁰R¹¹, -O-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)₂NR¹¹R¹², -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁰-S(=O)₂R¹¹, -O-(C₂-C₆)алкилен-NR¹⁰-S(=O)₂R¹¹, -NR¹⁰-(C₂-C₆)алкилен-NR¹¹-S(=O)₂R¹², -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -O-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-NR¹¹R¹², -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁰C(=O)-R¹¹, -O-(C₂-C₆)алкилен-NR¹⁰C(=O)-R¹¹, -NR¹⁰-(C₂-C₆)алкилен-NR¹¹C(=O)-R¹², -NR¹⁰C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-OR¹¹, -NR¹⁰C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-NR¹¹R¹², -(C₀-C₆)алкилен-OC(=O)-R¹⁰, -O-(C₂-C₆)алкилен-OC(=O)-R¹⁰, -NR¹⁰-(C₂-C₆)алкилен-OC(=O)-R¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-OR¹⁰, -O-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-OR¹⁰, -NR¹⁰-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-OR¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-R¹⁰, -O-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-R¹⁰, -NR¹⁰-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-R¹¹, -C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-OR¹⁰, -C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-NR¹⁰R¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁰-C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-NR¹⁰-C(=O)-OR¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁰-C(=O)-NR¹¹R¹², -O-(C₂-C₆)алкилен-NR¹⁰-C(=O)-NR¹¹R¹², -NR¹⁰-(C₂-C₆)алкилен-NR¹¹-C(=O)-NR¹²R¹³ и -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁰-C(=NR¹¹)-NR¹²R¹³;

где возможно два радикала В объединены с промежуточными атомами с образованием 3-10-членного бициклического гетероциклического кольца; где каждое кольцо возможно дополнительно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы (например группы, состоящей из) галогена, -CN, нитро, -(C₁-C₆)алкила, -(C₀-C₆)алкилен-O-(C₀-C₆)алкила и группы -(C₀-C₆)алкилен-N((C₀-C₆)алкил)₂;

R² выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, -CN, -NO₂, -CF₃ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы (например группы, состоящей из) -(C₁-C₆)алкила, -(C₁-C₆)галогеналкила, -(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)цианоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-арила, арила, -(C₁-C₆)алкилен-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, -(C₂-C₆)алкилен-гетероцикла, -(C₁-C₆)алкилен-OR¹⁴, -NR¹⁴(C₂-C₆)алкилен-OR¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-S-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C₂-C₆)алкилен-NR¹⁵R¹⁶, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴-S(=O)₂R¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴C(=O)-R¹⁵, -(C₁-C₆)алкилен-OC(=O)-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-

$C(=O)-OR^{14}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-R^{14}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{14}-C(=O)-OR^{15}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{14}-C(=O)-NR^{15}R^{16}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{14}-C(=NR^{15})-NR^{16}R^{17}$;

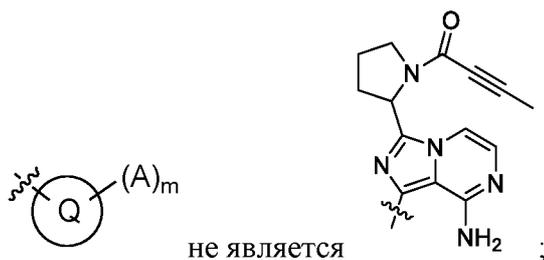
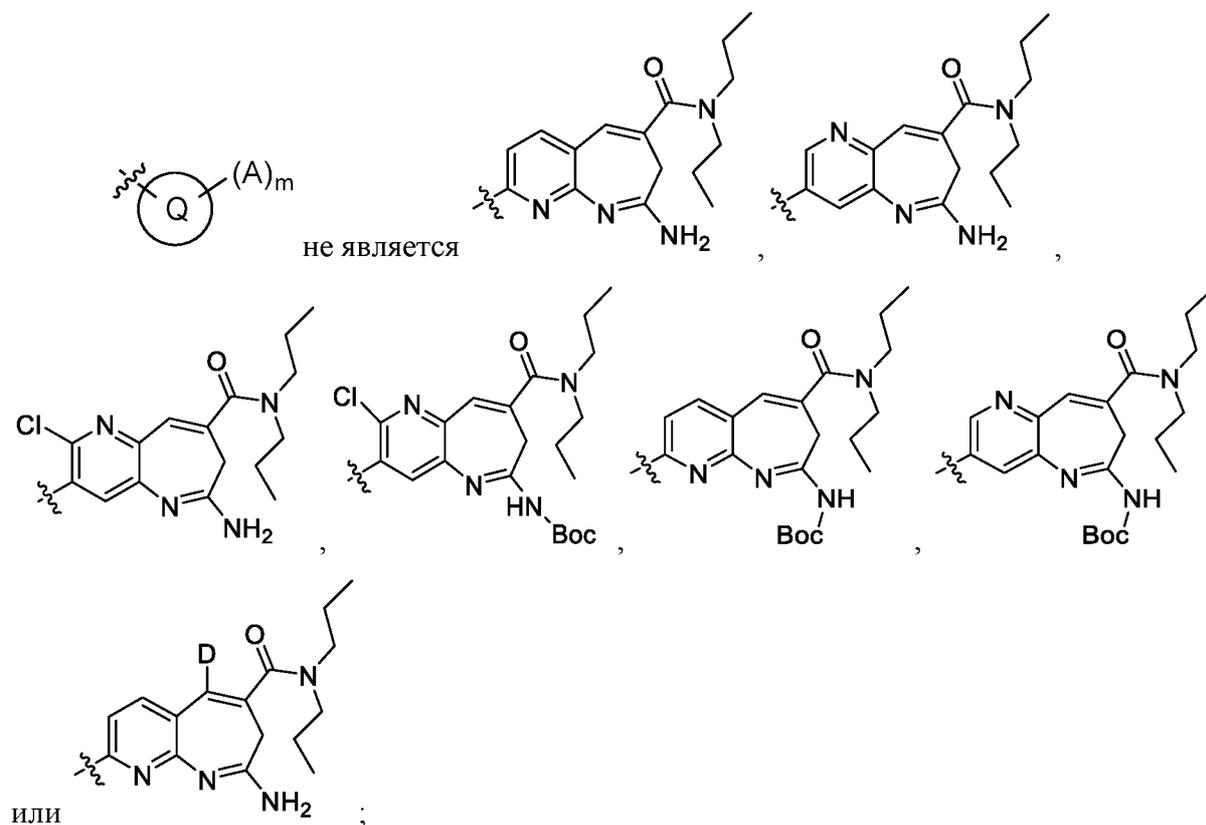
каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SH$, $-NH_2$ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы (например группы, состоящей из) $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ цианоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^{18} , $-O-(C_2-C_6)$ -алкилен- OR^{18} , $-NR^{18}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{19} , $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S-R^{18}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)-R^{18}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{18}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{18}R^{19}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{19}R^{20}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{18}-S(=O)_2R^{19}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{18}C(=O)-R^{19}$, $-(C_0-C_6)$ -алкилен- $OC(=O)-R^{18}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-OR^{18}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-R^{18}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-C(=O)-NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{18}-C(=O)-NR^{19}R^{20}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{18}-C(=NR^{19})-NR^{20}R^{21}$;

R^5 независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SH$ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы (например группы, состоящей из) $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ цианоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-арила, арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^{22} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{22} , $-NR^{22}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{23} , $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S-R^{22}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)-R^{22}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{22}R^{23}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{23}R^{24}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-S(=O)_2R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}C(=O)-R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $OC(=O)-R^{22}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-OR^{22}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-R^{22}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-C(=O)-OR^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-C(=O)-NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-C(=O)-NR^{23}R^{24}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-C(=NR^{23})-NR^{24}R^{25}$; и

каждый $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}$ и R^{25} независимо представляет собой водород или возможно замещенный радикал, выбранный из группы (например группы, состоящей из) $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_1-C_6)$ цианоалкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила, арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-

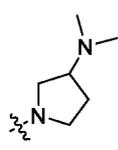
арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила и группы (C_0-C_6) алкилен- $N-((C_0-C_6)$ алкил) $_2$.

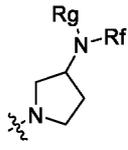
Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:

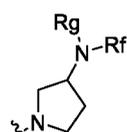


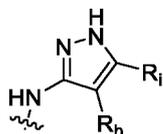
когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, В не является замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным аминильным радикалом, и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не является замещенным группой метил и замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным

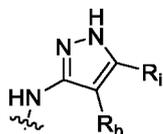
аминильным радикалом. Примером замещенного пирролидинильного радикала является

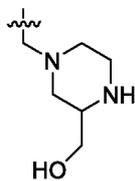


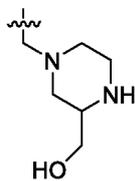
. Например, когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, В не является , и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не может быть замещенным

группой  и группой метил, где каждый R_g и R_f независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-(C=O)-(C₁-C₆)алкила и водорода, или R_g и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу;

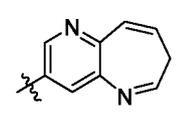
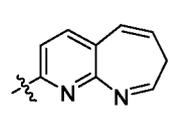
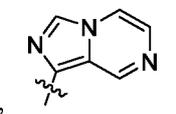
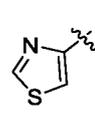


и при условии, что R^2 не является , где R_h представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, циано или галоген, и R_i представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₃-C₇)циклоалкил; и

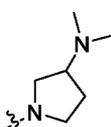


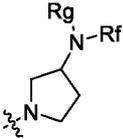
при условии что R^2 не является .

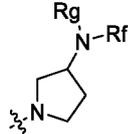
Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:

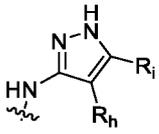
Q не является , ,  или , и когда R_1^{ξ}

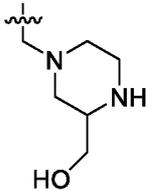
представляет собой пиридил, В не является замещенным пирролидинильным радикалом, и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не может быть замещенным группой метил и замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным аминильным радикалом. Примером замещенного

пирролидинильного радикала является . Например, когда R_1^{ξ} представляет собой

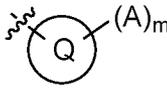
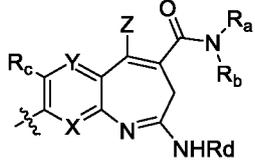
пиридил, В не является , и когда R_1  представляет собой пиридил, указанный

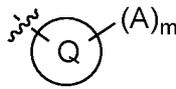
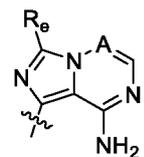
пиридил не может быть замещенным группой метил и группой , где R_g и R_f каждый независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-(C=O)-(C₁-C₆)алкила и водорода, или R_g и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу;

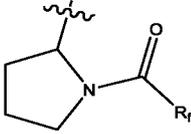
и при условии что R^2 не является , где R_h представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, циано или галоген, и R_i представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₃-C₇)циклоалкил, например R_h представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил, циано или галоген; и R_i представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил или циклоалкил;

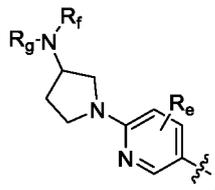
и при условии что R^2 не является .

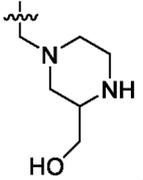
Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:

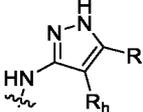
 не является , где каждый R_a и R_b независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R_c представляет собой водород или галоген; R_d представляет собой водород или *трет*-бутилоксикарбонил (BOC), и Z представляет собой водород или дейтерий;

при условии что:  не является , где А представляет собой СН

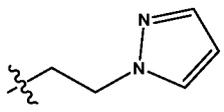
или N, и R_e представляет собой , R_f выбран из группы (например группы, состоящей из) (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₃-C₆)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀)арила и (C₆-C₁₀)гетероарила;

при условии что:  не является , где R_e представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, каждый R_g и R_f независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкил-(C=O)-(C₁-C₆)алкила, или R_g и R_f, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу, например, при условии что, если R¹ представляет собой пиридил, пиридильное кольцо связано с азотом фталазинона в положении 2 по отношению к азоту пиридила;

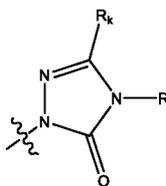
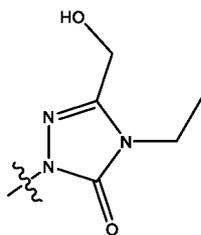
при условии что R² не является ; и

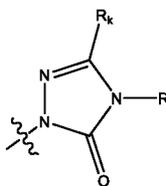
при условии что R² не является , где R_h представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил, циано или галоген; и R_i представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил или циклоалкил.

Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма

могут быть такими, как определено выше, при условии что R¹ не является ;

Q не является нафтилом, бензотиофенилом или хинолинилом; и Q не является



Например, Q не может представлять собой , где R_j выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и C₃₋₆циклоалкила; и R_k представляет собой C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из: OH, галогена, CN, OC₁₋₆алкила, OC₁₋₆галогеналкила и OC₃₋₆циклоалкила.

Неожиданно было обнаружено, что соединения общей формулы (I) проявляют мощную активность и селективность в отношении рецепторов mGlu7. Соединения по изобретению демонстрируют улучшенные свойства по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники. Наблюдается улучшение одной или более чем одной из следующих характеристик соединений по изобретению: активность в отношении мишени, селективность в отношении мишени, биодоступность, проникновение в головной мозг и фармакодинамика.

R² может быть выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, -CN, -NO₂, -CF₃ и радикала, выбранного из группы (например группы, состоящей из) -(C₁₋₆)алкила, -(C₁₋₆)галогеналкила, -(C₃₋₇)циклоалкила, -(C₁₋₆)алкилен-(C₃₋₇)циклоалкила, -(C₁₋₆)цианоалкила, -(C₁₋₆)алкилен-арила, арила, -(C₁₋₆)алкилен-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, -(C₂₋₆)алкилен-гетероцикла, -(C₁₋₆)алкилен-OR¹⁴, -NR¹⁴(C₂₋₆)алкилен-OR¹⁵, -(C₀₋₆)алкилен-S-R¹⁴, -(C₀₋₆)алкилен-S(=O)-R¹⁴, -(C₀₋₆)алкилен-S(=O)₂-R¹⁴, -NR¹⁴-(C₂₋₆)алкилен-NR¹⁵R¹⁶, -(C₀₋₆)алкилен-S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵, -(C₀₋₆)алкилен-NR¹⁴-S(=O)₂R¹⁵, -(C₀₋₆)алкилен-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -(C₀₋₆)алкилен-NR¹⁴C(=O)-R¹⁵, -(C₁₋₆)алкилен-OC(=O)-R¹⁴, -(C₀₋₆)алкилен-C(=O)-OR¹⁴, -(C₀₋₆)алкилен-C(=O)-R¹⁴, -(C₀₋₆)алкилен-NR¹⁴-C(=O)-OR¹⁵, -(C₀₋₆)алкилен-O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -(C₀₋₆)алкилен-NR¹⁴-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶ и -(C₀₋₆)алкилен-NR¹⁴-C(=NR¹⁵)-NR¹⁶R¹⁷.

R² может быть выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, -CN, -NO₂, -CF₃ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы,

состоящей из $-(C_2-C_6)$ алкила, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ цианоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-арила, арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, $-(C_2-C_6)$ алкилен-гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{14} , $-NR^{14}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{15} , $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S-R^{14}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)-R^{14}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{14}$, $-NR^{14}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{15}R^{16}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{14}-S(=O)_2R^{15}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{14}C(=O)-R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $OC(=O)-R^{14}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-OR^{14}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-R^{14}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{14}-C(=O)-OR^{15}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{14}-C(=O)-NR^{15}R^{16}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{14}-C(=NR^{15})-NR^{16}R^{17}$.

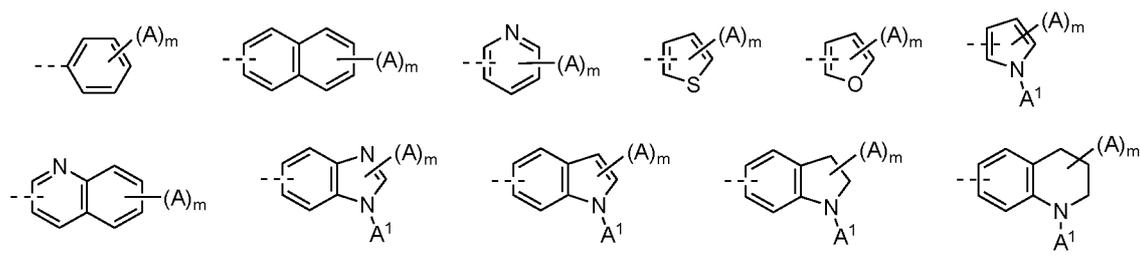
Каждый R^2 , R^3 , R^4 и R^5 может быть независимо выбран из водорода или (C_1-C_6) алкила.

R^2 может представлять собой водород или (C_1-C_6) алкил, например (C_2-C_6) алкил.

R^1 может представлять собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_1-C_6)$ галогеналкил, $-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ цианоалкил, $-(C_2-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкил, арил, $-(C_1)$ алкилен-арил, гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикл, гетероарил или $-(C_1)$ алкилен-гетероарил, где арильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо может быть замещено 1-5 независимыми радикалами $(B)_n$; n может представлять собой целое число в диапазоне от 1 до 5.

Например, R^1 может представлять собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_1-C_6)$ галогеналкил, $-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ цианоалкил, $-(C_2-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкил, арил, $-(C_1)$ алкилен-арил, гетероцикл, гетероарил или $-(C_1)$ алкилен-гетероарил, где арильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо может быть замещено 1-5 независимыми радикалами $(B)_n$; n может представлять собой целое число в диапазоне от 1 до 5.

Предпочтительно Q представляет собой арильную или гетероарильную группу формулы:

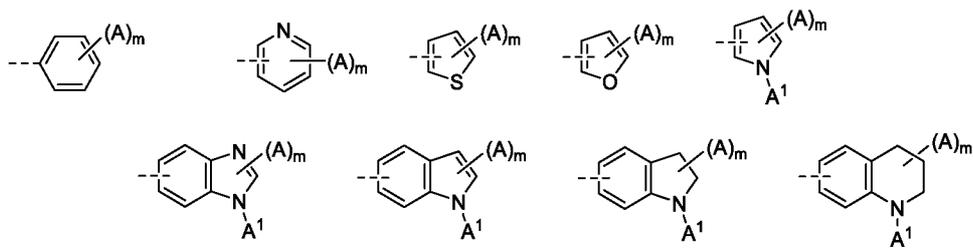


где каждый радикал возможно замещен m радикалами A , где m представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3, 4 или 5, а A^1 представляет собой радикал A , как описано

выше. Например, A^1 может представлять собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил или $-(C_3-C_7)$ циклоалкил.

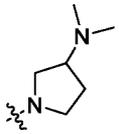
Q может представлять собой возможно замещенный фенил или гетероарил, который может быть дополнительно замещен 1-5 радикалами $(A)_m$, где m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5.

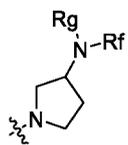
Q может представлять собой арильную или гетероарильную группу формулы:

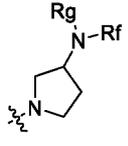


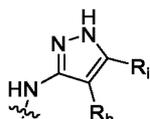
где каждый радикал возможно замещен m радикалами A, где m представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3, 4 или 5, а A^1 представляет собой радикал A, как описано выше. Например, A^1 может представлять собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил или $-(C_3-C_7)$ циклоалкил.

В случае, когда Q является таким, как определено выше, когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, В не может представлять собой замещенный пирролидинильный радикал, например пирролидинил, замещенный вторичным или третичным аминильным радикалом, и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не может быть замещенным группой метил и замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным аминильным радикалом. Примером замещенного

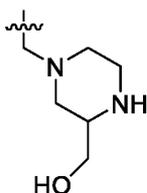
пирролидинильного радикала является . Например, когда R_1^{ξ} представляет собой

пиридил, В не может представлять собой , и когда R_1^{ξ} представляет собой

пиридил, указанный пиридил не может быть замещен группой  и группой метил, где каждый R_g и R_f независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкил-О- (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкил- $(C=O)$ - (C_1-C_6) алкила и водорода, или R_g и R_f , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу.

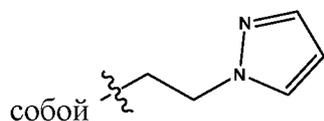


R^2 не может представлять собой HN , где R_h представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, циано или галоген, и R_i представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил или (C_3-C_7) циклоалкил; и



R^2 не может представлять собой HO .

В случае, когда Q является таким, как определено выше, R^1 не может представлять



собой

Циклоалкильные, гетероциклические, арильные и гетероарильные кольцевые системы радикалов $(A)_m$ могут быть выбраны из группы (например группы, состоящей из) азетидинила, бензимидазолила, бензизотиазолила, бензизоксазолила, бензофурила, бензопиразолила, бензотиазолила, бензотиофенила, бензотриазолила, бензоксазолила, дигидрофуранила, дигидротиенила, диоксоланила, 1,1-диоксо-тиоморфолинила, фуразанила, фурила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолонила, имидазолила, имидазопиридазинила, имидазопиридила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолинила, изотиазолила, изоксазолидинила, изоксазолинила, изоксазолила, морфолинила, нафтила, нафтиридинила, оксадиазолила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолонила, оксазоллопиридазинила, оксазоллопиридила, оксазолила, оксетанила, фенила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолопиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридонила, пиридила, пиримидила, пирролидинонила, пирролидинила, пирролинила, пирролила, хиназолила, хинолила, хиноксалинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидротиопиранила, тетрагидротриазолопиридила, тетрагидротриазолопиримидинила, тетразолила, тиadiaзолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиазолонила, тиазолопиридазинила, тиазолопиридила, тиазолила, тиенила, тиоморфолинила, тионафтила, тиопиранила, триазолинила, триазинила, триазолила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила и циклооктенила, и каждое

кольцо указанной кольцевой системы может быть возможно независимо замещено 1-4 заместителями R^6 , R^7 , R^8 или R^9 .

Например, указанный или каждый $(A)_m$ может быть независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, $-CF_2CH_3$, $-OCHF_2$ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы, состоящей из $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, гетероцикла и $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^6 ; где R^6 может быть выбран из группы, состоящей из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила и $-(C_3-C_7)$ циклоалкила.

Циклоалкильные, гетероциклические, арильные и гетероарильные кольцевые системы радикалов $(B)_n$ могут быть выбраны из группы (например группы, состоящей из) азетидинила, бензимидазолила, бензизотиазолила, бензизоксазолила, бензофурила, бензопиразолила, бензотиазолила, бензотиофенила, бензотриазолила, бензоксазолила, дигидрофуранила, дигидротиенила, диоксоланила, 1,1-диоксо-тиоморфолинила, фуразанила, фурила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолонила, имидазолила, имидазопиридазинила, имидазопиридила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолинила, изотиазолила, изоксазолидинила, изоксазолинила, изоксазолила, морфолинила, нафтила, нафтиридинила, оксадиазолила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолонила, оксазолпиридазинила, оксазолпиридила, оксазолила, оксетанила, фенила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиазинила, пиазолопиридинила, пиазолила, пиридазинила, пиридонила, пиридила, пиримидила, пирролидинонила, пирролидинила, пирролинила, пирролила, хиनाзолила, хинолила, хиноксалинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидротиопиранила, тетрагидротриазолопиридила, тетрагидротриазолопиримидинила, тетразолила, тиадиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиазолонила, тиазолопиридазинила, тиазолопиридила, тиазолила, тиенила, тиоморфолинила, тионафтила, тиопиранила, триазолинила, триазинила, триазолила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила и циклооктенила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ила и 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, и каждое кольцо указанной кольцевой системы может быть возможно независимо замещено 1-4 заместителями R^{10} , R^{11} , R^{12} или R^{13} .

Например, циклоалкильные, гетероциклические, арильные и гетероарильные кольцевые системы радикалов $(B)_n$ могут быть выбраны из группы (например группы, состоящей из) азетидинила, бензимидазолила, бензизотиазолила, бензизоксазолила, бензофурила, бензопиразолила, бензотиазолила, бензотиофенила, бензотриазолила,

бензоксазолила, дигидрофурана, дигидротиенила, диоксоланила, 1,1-диоксо-тиоморфолинила, фуразанила, фурила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолонила, имидазолила, имидазопиридазинила, имидазопиридила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолинила, изотиазолила, изоксазолидинила, изоксазолинила, изоксазолила, морфолинила, нафтила, нафтиридинила, оксадиазолила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолонила, оксазолпиридазинила, оксазолпиридила, оксазолила, оксетанила, фенила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолопиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридонила, пиридила, пиримидила, пирролидинонила, пирролинила, пирролила, хиназолила, хинолила, хиноксалинила, тетрагидрофурана, тетрагидропиранила, тетрагидротиопиранила, тетрагидротриазолопиридила, тетрагидротриазолопиримидинила, тетразолила, тиadiaзолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиазолонила, тиазолопиридазинила, тиазолопиридила, тиазолила, тиенила, тиоморфолинила, тионафтила, тиопиранила, триазолинила, триазинила, триазолила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила и циклооктенила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ила и 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, и каждое кольцо указанной кольцевой системы может быть возможно независимо замещено 1-4 заместителями R^{10} , R^{11} , R^{12} или R^{13} .

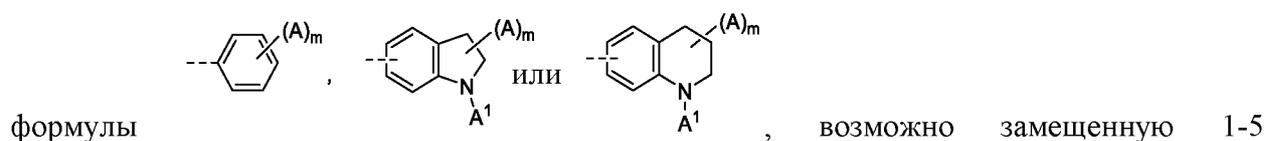
Например, указанный или каждый $(B)_n$ может быть независимо выбран из группы (например, группы состоящей из) водорода, галогена и возможно замещенного радикала, выбранного из группы, состоящей из $-(C_1-C_6)$ алкила, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $-NR^{10}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{11} , $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{10}$, $-S(=O)(=NH)-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{10}R^{11}$;

возможно два радикала B объединены с промежуточными атомами с образованием 3-10-членного бициклического гетероциклического кольца; где каждое кольцо возможно дополнительно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы (например группы, состоящей из) галогена, $-CN$, нитро, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила и группы $-(C_0-C_6)$ алкилен- $N-((C_0-C_6)$ алкил) $_2$; и каждый R^{10} , R^{11} и R^{12} может быть независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила.

Циклоалкильные, гетероциклические, арильные и гетероарильные кольцевые системы радикалов R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 могут быть выбраны из группы (например группы, состоящей из) азетидинила, бензимидазолила, бензизотиазолила, бензизоксазолила, бензофурила, бензопиразолила, бензотиазолила, бензотиофенила, бензотриазолила, бензоксазолила, дигидрофуранила, дигидротииенила, диоксоланила, 1,1-диоксо-тиоморфолинила, фуразанила, фурила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолонила, имидазолила, имидазопиридазинила, имидазопиридила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолинила, изотиазолила, изоксазолидинила, изоксазолинила, изоксазолила, морфолинила, нафтила, нафтиридинила, оксадиазолила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолонила, оксазолпиридазинила, оксазолпиридила, оксазолила, оксетанила, фенила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиазинила, пиазолопиридинила, пиазолила, пиридазинила, пиридонила, пиридила, пиримидила, пирролидинонила, пирролидинила, пирролинила, пирролила, хиназолила, хинолила, хиноксалинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидротииопиранила, тетрагидротриазолопиридила, тетрагидротриазолопиримидинила, тетразолила, тиадиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиазолонила, тиазолопиридазинила, тиазолопиридила, тиазолила, тиенила, тиоморфолинила, тионафтила, тиопиранила, триазолинила, триазинила, триазолила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила и циклооктенила, и каждое кольцо указанной кольцевой системы может быть возможно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, -CN, нитро, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила и группы $-(C_0-C_6)$ алкилен-N- $((C_0-C_6)$ алкил) $_2$.

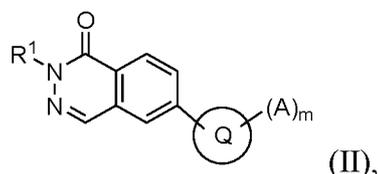
Например, гетероарильные кольцевые системы группы R^1 могут быть такими, как определено выше, при условии что, если R^1 представляет собой пиридил, то пиридинное кольцо связано с азотом фталазинона в положении 2 по отношению к азоту пиридила.

R^1 может представлять собой гетероарил, возможно замещенный независимо 1-5 радикалами $(B)_n$; и Q может представлять собой арильную или гетероарильную группу



радикалами $(A)_m$, где $(A)_m$ и A^1 могут быть такими, как изложено в любом определении здесь.

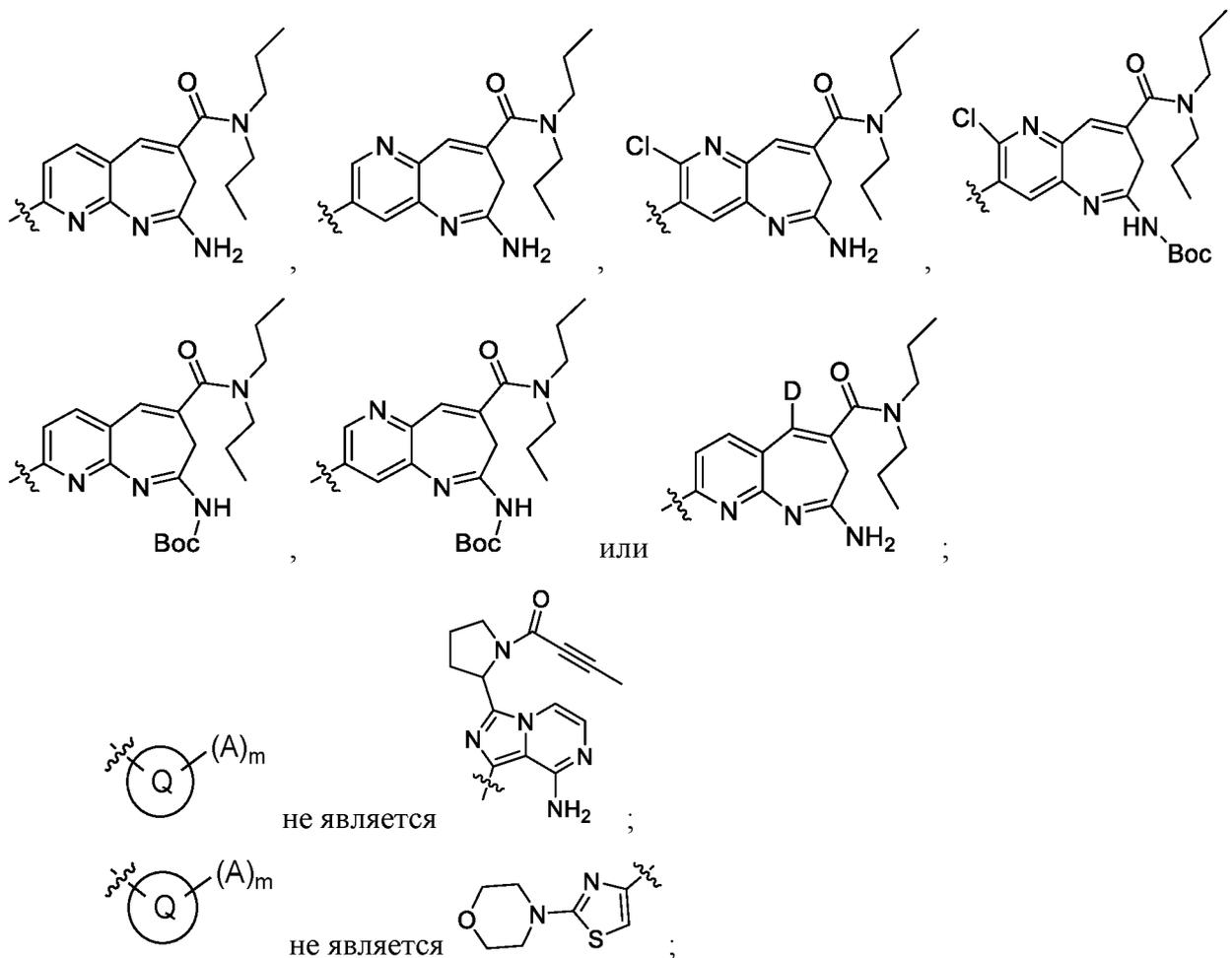
Предпочтительно, соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (II):



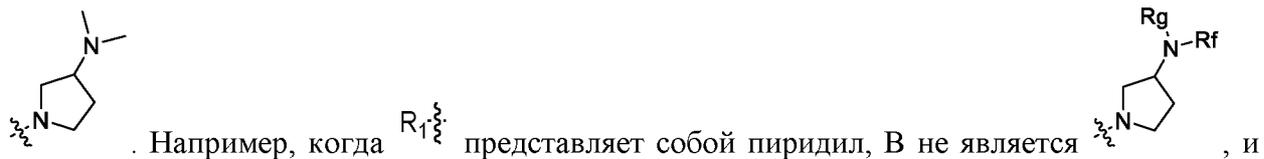
их фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерную форму или их N-оксидную форму; где R^1 , Q и $(A)_m$ являются такими, как изложено в любом определении выше.

Соединения формулы (II), их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма

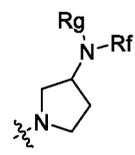
могут быть такими, как определено выше, при условии что:  $(A)_m$ не является



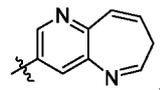
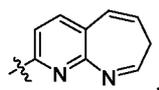
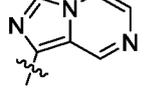
когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, В не является замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным аминильным радикалом, и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не может быть замещенным группой метил и замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным аминильным радикалом. Примером замещенного пирролидинильного радикала является

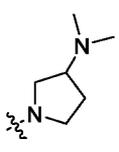


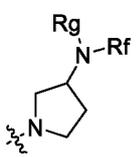
когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не может быть замещенным

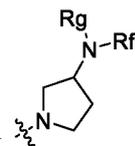
группой  и группой метил, где каждый R_g и R_f независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-(C=O)-(C₁-C₆)алкила и водорода, или R_g и R_f , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу.

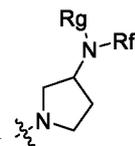
Соединения формулы (II), их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:

Q не является , ,  или , и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, В не является замещенным пирролидинильным радикалом, и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не может быть замещенным группой метил и замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным аминильным радикалом. Примером замещенного

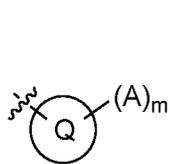
пирролидинильного радикала является  . Например, когда R_1^{ξ} представляет собой

пиридил, В не является , и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный

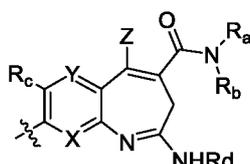


пиридил не может быть замещенным группой метил и группой , где каждый R_g и R_f независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-(C=O)-(C₁-C₆)алкила и водорода, или R_g и R_f , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу.

Соединения формулы (II), их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:

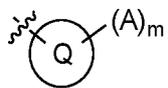


не является

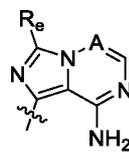


, где каждый R_a и R_b независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R_c представляет собой водород или галоген; R_d представляет собой водород или *трет*-бутилоксикарбонил, и Z представляет собой водород или дейтерий;

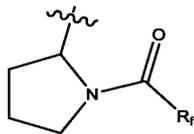
при условии что:



не является

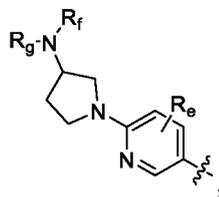


, где A представляет собой CH

или N, и R_e представляет собой , R_f выбран из группы (например группы, состоящей из) (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₃-C₆)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀)арила и (C₆-C₁₀)гетероарила;

при условии что:

R_1 не является



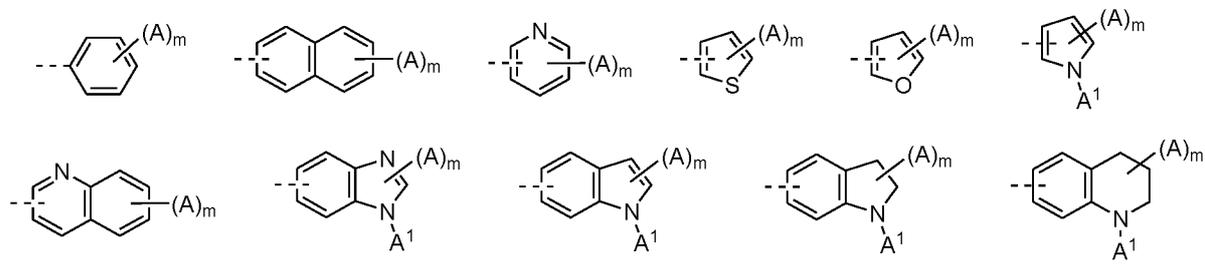
, где R_e представляет собой

водород или (C₁-C₆)алкил, каждый R_g и R_f независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкил-(C=O)-(C₁-C₆)алкила, или R_g и R_f , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу.

Соединение формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма

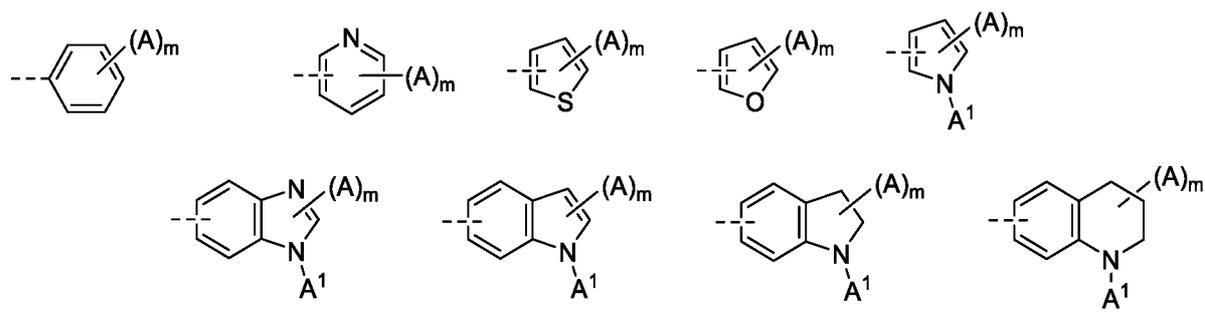
могут быть такими, как определено выше, при условии что Q не является нафтилом, бензотиофенилом или хинолинилом.

Q может представлять собой арильную или гетероарильную группу формулы:



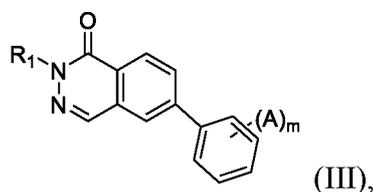
где каждый радикал возможно замещен m радикалами A, где m представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3, 4 или 5, и A^1 представляет собой радикал A. Например, A^1 может представлять собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил или $-(C_3-C_7)$ циклоалкил.

Q может представлять собой арильную или гетероарильную группу формулы:



где каждый радикал возможно замещен m радикалами A, где m представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3, 4 или 5, и A^1 представляет собой радикал A. Например, A^1 может представлять собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил или $-(C_3-C_7)$ циклоалкил.

Предпочтительно, соединения формулы (II) представляют собой соединения формулы (III):



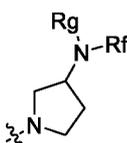
их фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерную форму или их N-оксидную форму; где $(A)_m$ и R_1 являются такими, как изложено в любом определении выше.

Соединения формулы (III) их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:

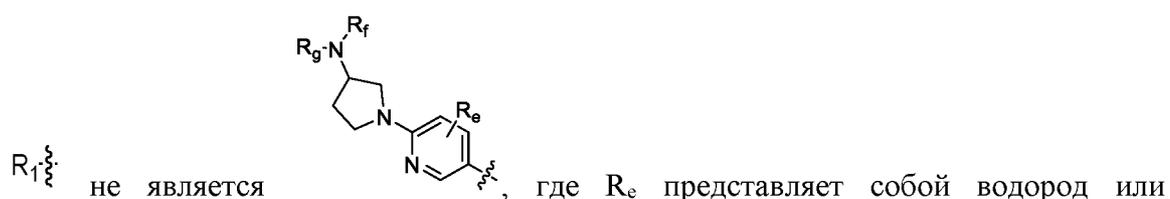
когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, В не является замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным аминильным радикалом, и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не может быть замещенным группой метил и замещенным пирролидинильным радикалом, например пирролидинилом, замещенным вторичным или третичным аминильным радикалом. Примером замещенного пирролидинильного радикала является



когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не может быть замещенным

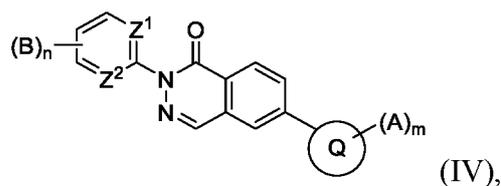
группой  и группой метил, где каждый R_g и R_f независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-(C=O)-(C₁-C₆)алкила и водорода, или R_g и R_f , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу.

Соединения формулы (III), их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:



(C₁-C₆)алкил, каждый R_g и R_f независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил-O-(C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкил-(C=O)-(C₁-C₆)алкила, или R_g и R_f , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную группу или пирролидинильную группу.

Предпочтительно, соединения формулы (II) представляют собой соединения формулы (IV):



их фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерную форму или их N-оксидную форму; где каждый Z^1 и Z^2 независимо выбран из C или N, и Q, $(A)_m$ и $(B)_n$ являются такими, как изложено в любом определении выше.

Указанный или каждый $(A)_m$ может быть независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, $-CF_2CH_3$, $-OCHF_2$ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы, состоящей из $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, гетероцикла и $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^6 ; R^6 может быть выбран из группы, состоящей из водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила и $-(C_3-C_7)$ циклоалкила.

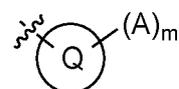
Указанный или каждый $(B)_n$ может быть независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена и возможно замещенного радикала, выбранного из группы, состоящей из $-(C_1-C_6)$ алкила, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $-NR^{10}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{11} , $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{10}$, $-S(=O)(=NH)-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ -алкилен- $NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{10}R^{11}$;

возможно два радикала B объединены с промежуточными атомами с образованием 3-10 членного бициклического гетероциклического кольца; где каждое кольцо возможно дополнительно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы состоящей из галогена, $-CN$, нитро, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила и группы $-(C_0-C_6)$ алкилен- $N-((C_0-C_6)$ алкил) $_2$; и

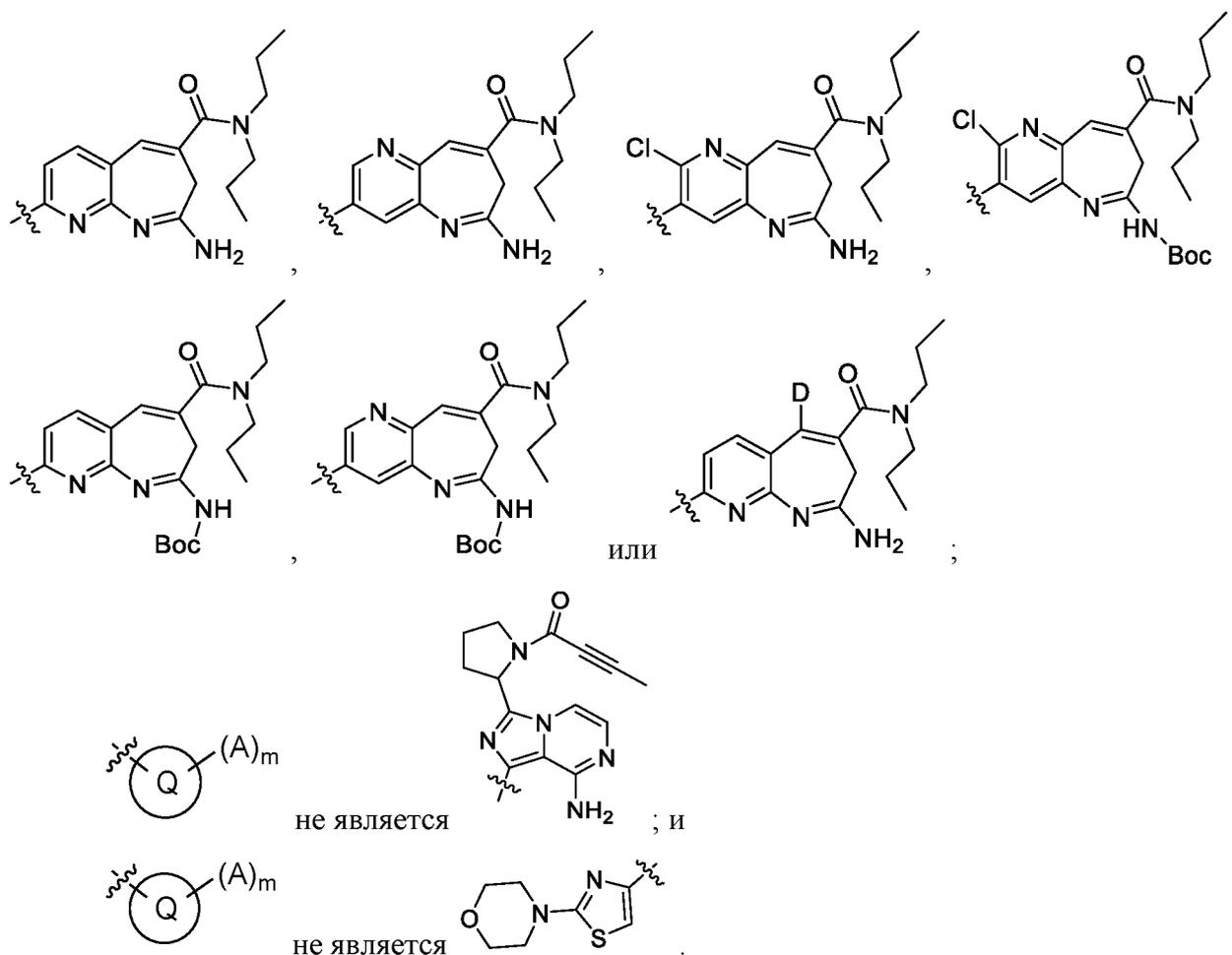
каждый R^{10} , R^{11} и R^{12} может быть независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила.

Соединения формулы (IV), их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма

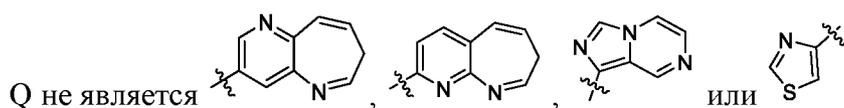
могут быть такими, как определено выше, при условии что:



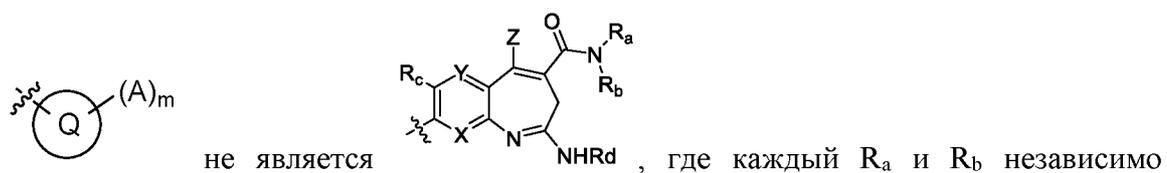
не является



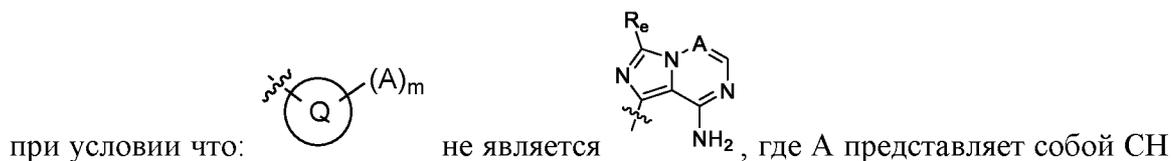
Соединения формулы (IV), их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:

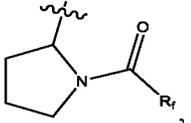


Соединения формулы (IV), их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что:



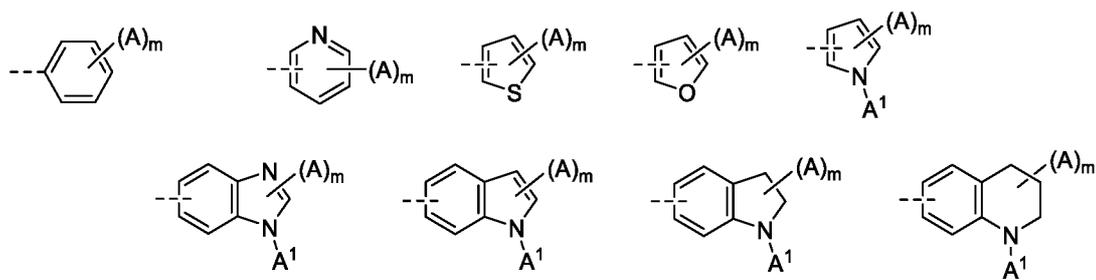
где каждый R_a и R_b независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R_c представляет собой водород или галоген; R_d представляет собой водород или *tert*-бутилоксикарбонил, и Z представляет собой водород или дейтерий;



или N, и R_e представляет собой , R_f выбран из группы (например группы, состоящей из) (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₃-C₆)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀)арила и (C₆-C₁₀)гетероарила.

Соединение формулы (IV), его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма могут быть такими, как определено выше, при условии что Q не является нафтилом, бензотиофенилом или хинолинилом.

Q может представлять собой арильную или гетероарильную группу формулы:



где каждый радикал возможно замещен m радикалами А, где m представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3, 4 или 5, и А¹ представляет собой радикал А. Например, А¹ может представлять собой водород, -(C₁-C₆)алкил или -(C₃-C₇)циклоалкил.

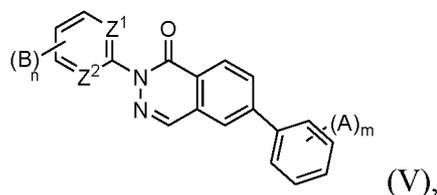
Указанный или каждый (A)_m может быть независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, -CF₂CH₃, -OCHF₂ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы, состоящей из -(C₁-C₆)алкила, -(C₃-C₇)циклоалкила, гетероцикла и -(C₀-C₆)алкилен-OR⁶; R⁶ может быть выбран из группы, состоящей из водорода, -(C₁-C₆)алкила и -(C₃-C₇)циклоалкила;

указанный или каждый (B)_n может быть независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена и возможно замещенного радикала, выбранного из группы, состоящей из -(C₁-C₆)алкила, гетероцикла, -(C₀-C₆)алкилен-OR¹⁰, -O-(C₂-C₆)алкилен-OR¹⁰, -NR¹⁰(C₂-C₆)алкилен-OR¹¹, -(C₀-C₆)алкилен-S-R¹⁰, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂-R¹⁰, -S(=O)(=NH)-R¹⁰, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰(C₂-C₆)алкилен-NR¹¹R¹², -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁰C(=O)-R¹¹ и -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-NR¹⁰R¹¹;

возможно два радикала В объединены с промежуточными атомами с образованием 3-10 членного бициклического гетероциклического кольца; где каждое кольцо возможно дополнительно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, нитро, -(C₁-C₆)алкила, -(C₀-C₆)алкилен-O-(C₀-C₆)алкила и группы -(C₀-C₆)алкилен-N-((C₀-C₆)алкил)₂; и

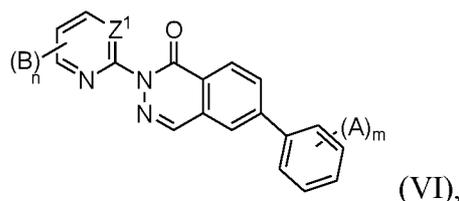
каждый R¹⁰, R¹¹ и R¹² может быть независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -(C₁-C₆)алкила, -(C₃-C₇)циклоалкила, гетероцикла, -(C₁-C₆)алкилен-гетероцикла, -(C₁-C₆)алкилен-гетероарила и -(C₀-C₆)алкилен-O-(C₀-C₆)алкила.

Предпочтительно, соединения формулы (II) представляют собой соединения формулы (V):



их фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерную форму или их N-оксидную форму; где Z¹ и Z² независимо выбран из С или N, и (A)_m и (B)_n являются такими, как изложено в любом определении выше.

Предпочтительно, соединения формулы (V) представляют собой соединения формулы (VI):



их фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерную форму или их N-оксидную форму; где Z¹ выбран из С или N;

указанный или каждый (A)_m независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена, -CF₂CH₃, -OCHF₂ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы (например группы, состоящей из) -(C₁-C₆)алкила, -(C₃-C₇)циклоалкила, гетероцикла и -(C₀-C₆)алкилен-OR⁶;

R⁶ выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, -(C₁-C₆)алкила или -(C₃-C₇)циклоалкила;

указанный или каждый (B)_n независимо выбран из группы (например группы, состоящей из) водорода, галогена и возможно замещенного радикала, выбранного из

группы, состоящей из $-(C_1-C_6)$ алкила, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен-OR¹⁰, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-OR¹⁰, $-NR^{10}(C_2-C_6)$ алкилен-OR¹¹, $-(C_0-C_6)$ алкилен-S-R¹⁰, $-(C_0-C_6)$ алкилен-S(=O)₂-R¹⁰, $-S(=O)(=NH)-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR¹⁰R¹¹, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен-NR¹¹R¹², $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR¹⁰C(=O)-R¹¹ и $-(C_0-C_6)$ алкилен-C(=O)-NR¹⁰R¹¹;

два радикала В могут быть объединены с промежуточными атомами с образованием 3-10-членного бициклического гетероциклического кольца; где каждое кольцо возможно дополнительно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из галогена, -CN, нитро, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_0-C_6)$ алкилен-O-(C₀-C₆)алкила и группы $-(C_0-C_6)$ алкилен-N-((C₀-C₆)алкил)₂; и

каждый R¹⁰, R¹¹ и R¹² независимо представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_3-C_7)$ циклоалкил, гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарил или $-(C_0-C_6)$ алкилен-O-(C₀-C₆)алкил.

Особенно предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения, указанные в следующем перечне, а также их фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, их стереохимически изомерная форма или их N-оксидная форма:

- 6-(2,4-Диметилфенил)-2-этилфалазин-1(2H)-он,
- 2-Этил-6-мезитилфалазин-1(2H)-он,
- 2-Этил-6-(3-метоксифенил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(2-фторфенил)фалазин-1(2H)-он,
- 2-(2-хлорфенил)-6-(2,4-диметилфенил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(3-(Диметиламино)фенил)-2-этилфалазин-1(2H)-он,
- 6-(3-Этоксифенил)-2-этилфалазин-1(2H)-он,
- 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(4-(метоксиметил)фенил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-этилфалазин-1(2H)-он,
- 2-(4-Ацетилфенил)-6-(2,4-диметилфенил)фалазин-1(2H)-он,
- 2-Этил-6-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(4-(1-гидроксиэтил)фенил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(2-Метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(3-Метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(4-Метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)фалазин-1(2H)-он,
- 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(пиридин-4-ил)фалазин-1(2H)-он,

6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-метоксифенил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-бензилфталазин-1(2H)-он,
6-(3-Этоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-Циклопропилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
2-(Пиридин-2-ил)-6-*орто*-толилфталазин-1(2H)-он,
6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-(Метоксиметил)фенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(4-Метокси-2-метилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
2-(Пиридин-2-ил)-6-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)фталазин-1(2H)-он,
6-(2,6-Диметилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
2-(3-Фторпиридин-2-ил)-6-(3-метоксифенил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-Метоксифенил)-2-(4-метилпиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-Метоксифенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-Метоксифенил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(2-Хлор-3-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(2-Хлор-3-циклопропоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-Циклопропокси-2-метилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(1-Метилиндолин-4-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-(Дифторметокси)фенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-(1,1-Дифторэтил)фенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(2-Хлор-3-метоксифенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(2-Хлор-3-циклопропоксифенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-Циклопропокси-2-метилфенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(1-Метилиндолин-4-ил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(1-Циклопропил-1H-индол-4-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(1-Циклопропил-1H-индол-4-ил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-(Азетидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(4-(Азетидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(3-(Азетидин-1-ил)-4-фторфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
6-(5-(Азетидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,

6-(4-(Азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-метоксипиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-
 он,
 6-(1-Метилиндолин-4-ил)-2-(5-метилпиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 2-(5-Метоксипиримидин-2-ил)-6-(1-метилиндолин-4-ил)фталазин-1(2H)-он,
 2-(3-Фторпиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 2-(3-Фторпиридин-2-ил)-6-(1-метилиндолин-4-ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фталазин-1(2H)-
 он,
 6-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-
 1(2H)-он,
 2-(5-Фторпиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-
 ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-морфолинопиримидин-2-ил)фталазин-
 1(2H)-он,
цис-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
транс-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(2-морфолиноэтил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(метилтио)пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-
 он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)фталазин-
 1(2H)-он,
 2-(5-(Азетидин-3-илокси)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(пирролидин-1-ил)пиримидин-2-
 ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2-
 ил)фталазин-1(2H)-он,
 2-(5-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,

цис-2-(5-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
транс-2-(5-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
 2-(5-(4-Гидроксициклогексиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
цис-2-(5-(3-Гидроксициклогексиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
транс-2-(5-(3-Гидроксициклогексиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
 6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-(5-фторпиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
 6-(3-(Азетидин-1-ил)-2-метилфенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-тиоморфолинопиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(2-метоксиэтиламино)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
 2-(5-(2-(Диметиламино)этиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(5-морфолинопиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
цис-6-(2,4-Диметилфенил)-2-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
транс-6-(2,4-Диметилфенил)-2-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
цис-6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
транс-6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
 2-(5-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
 2-(5-Этоксипиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
 2-(5-(2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

цис-2-(5-(3-Гидроксициклопентиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

транс-2-(5-(3-Гидроксициклопентиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

2-(5-(2-Гидрокси-2-метилпропиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(2-метоксиэтиламино)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

2-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(*S*-метилсульфонимидоил)пиридин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1*H*)-ил)никотинамид,

цис-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

транс-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

цис-N-(3-Гидроксициклопентил)-6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1*H*)-ил)никотинамид,

транс-N-(3-Гидроксициклопентил)-6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1*H*)-ил)никотинамид,

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(2-(пирролидин-1-ил)этиламино)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

2-(5-(2-(Диметиламино)-2-метилпропиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

2-(5-(2-(1*H*-Имидазол-1-ил)этиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

(*S*)-2-Амино-*N*-(6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1*H*)-ил)пиридин-3-ил)-3-метилбутанамид,

(*S*)-*N*-(6-(6-(3-Метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1*H*)-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид,

2-(5-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-иламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

2-(5-(3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

(*S*)-2-Амино-3-гидрокси-*N*-(6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1*H*)-ил)пиридин-3-ил)пропенамид,

2-Амино-3-гидрокси-*N*-(6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1*H*)-ил)пиридин-3-ил)пропанамид,

2-(5-(3-(Диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

2-(5-(1-(Диметиламино)-2-метилпропан-2-иламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(2-(метиламино)этиламино)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

2-(5-(2-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-ил)этиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(1-метилпирролидин-3-иламино)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

6-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-((2-метокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

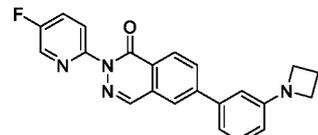
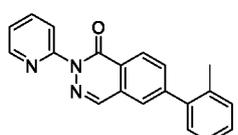
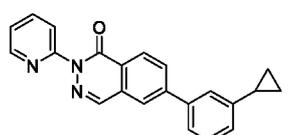
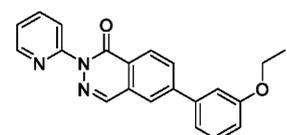
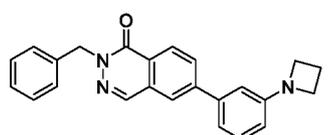
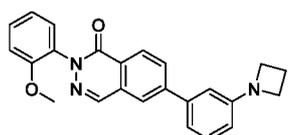
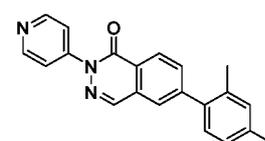
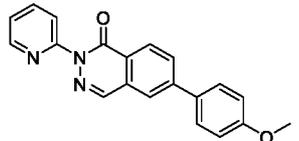
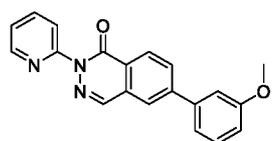
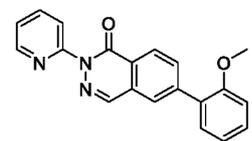
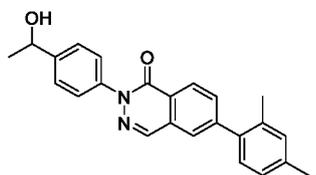
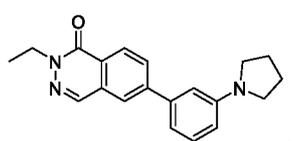
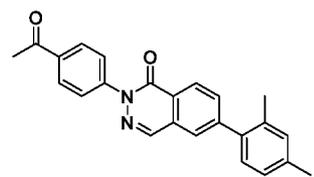
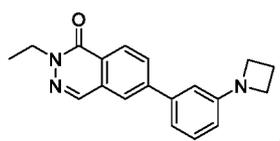
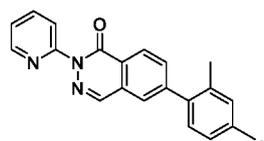
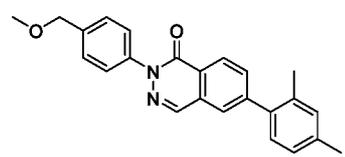
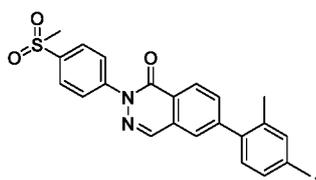
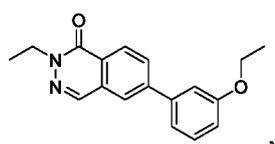
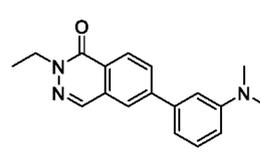
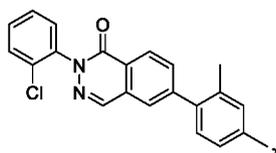
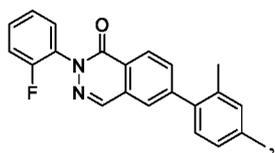
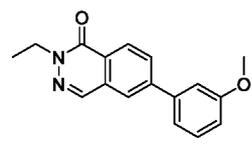
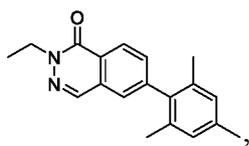
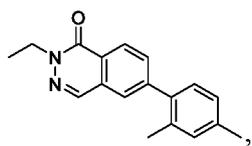
6-(2-Фтор-3-метоксифенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

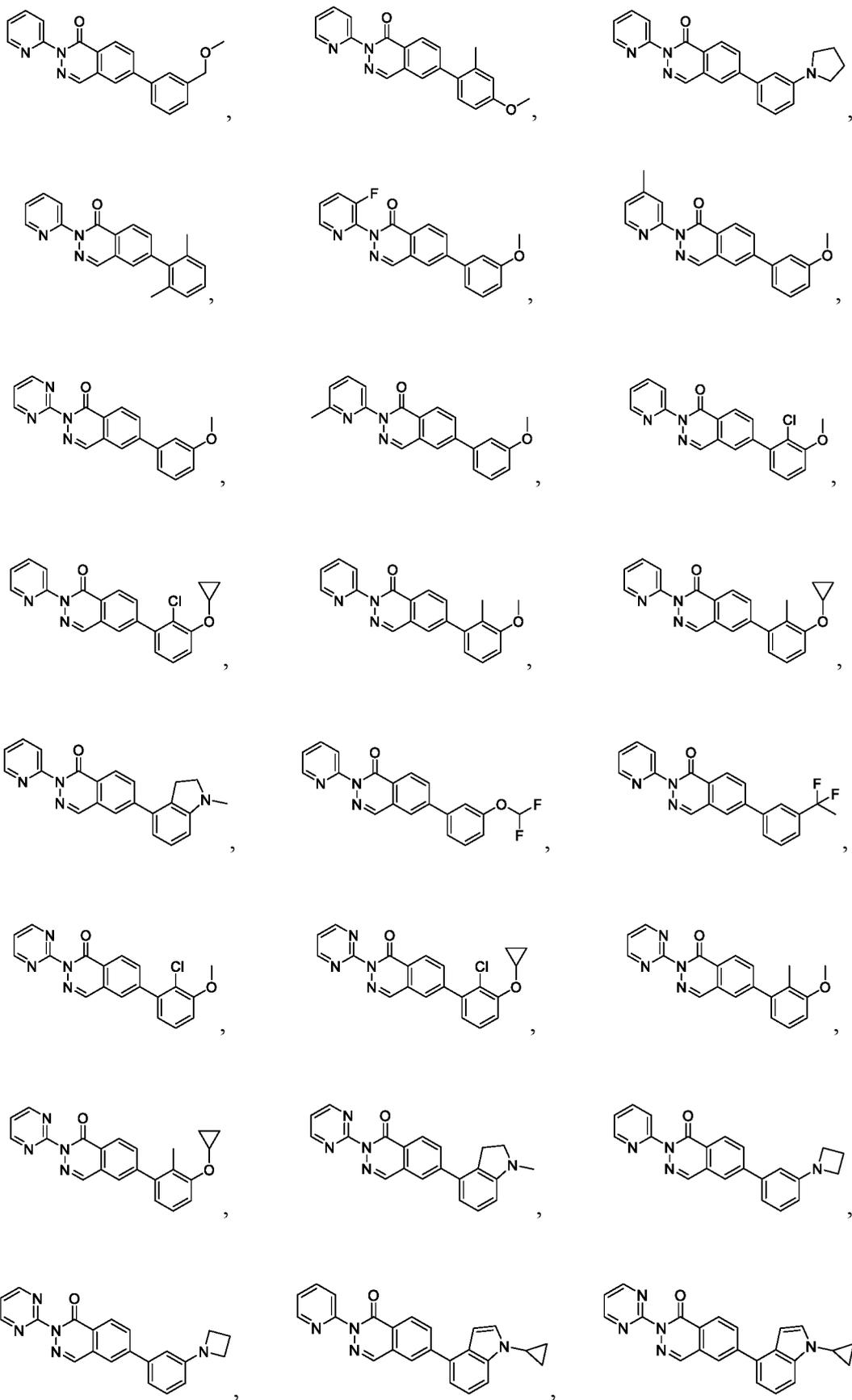
6-(3-Фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

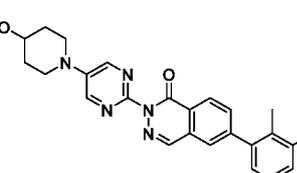
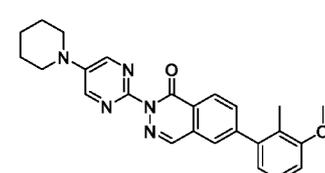
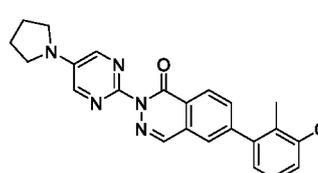
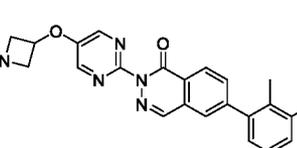
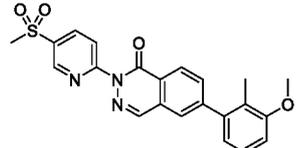
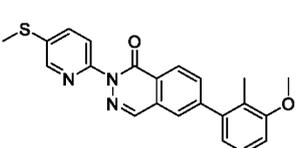
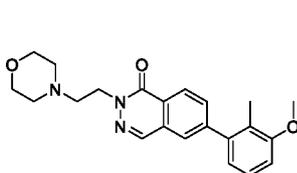
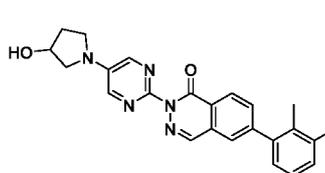
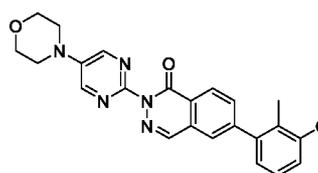
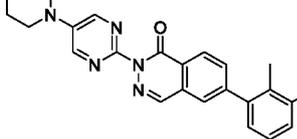
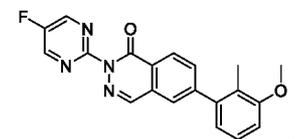
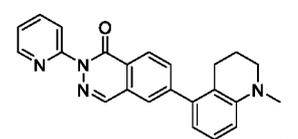
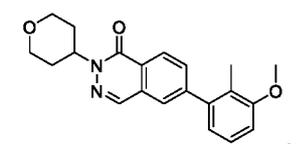
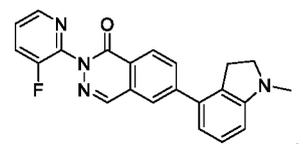
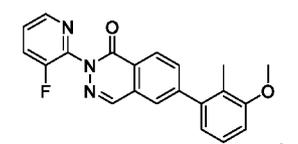
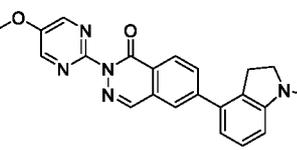
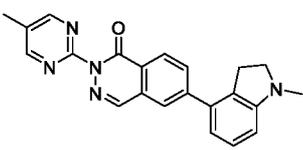
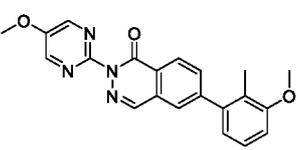
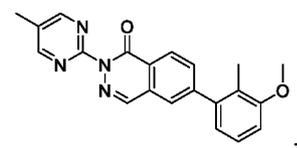
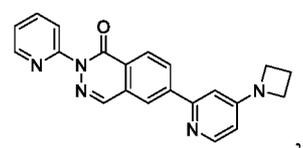
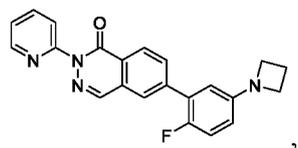
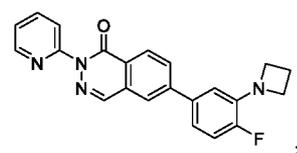
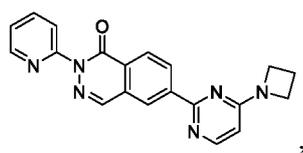
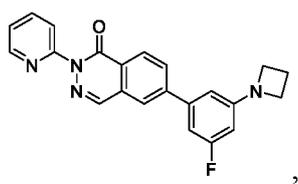
6-(1-Метил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он и

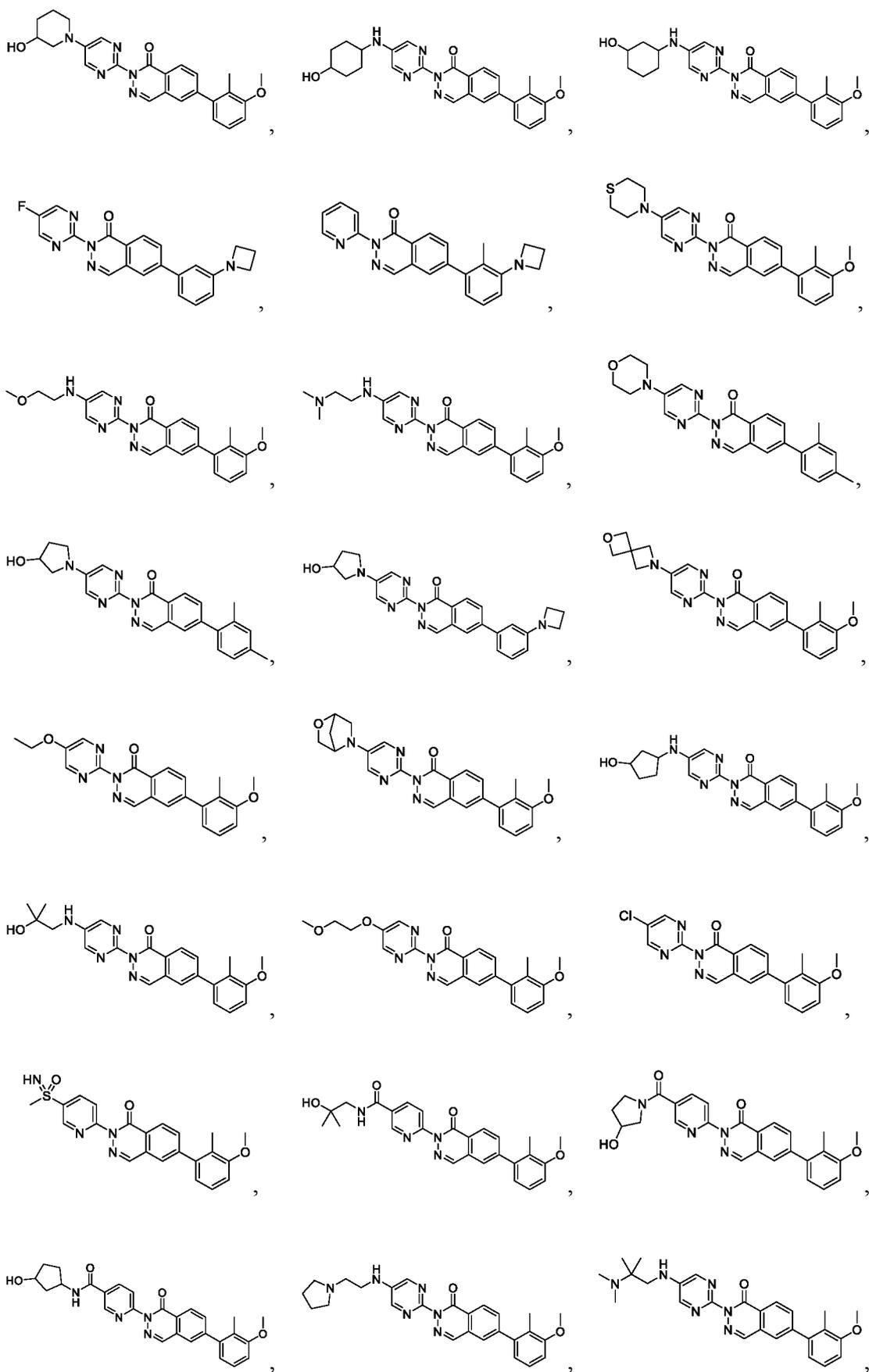
6-(1-Метил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он.

Приведенный выше перечень соединений также может быть представлен следующими структурными формулами:









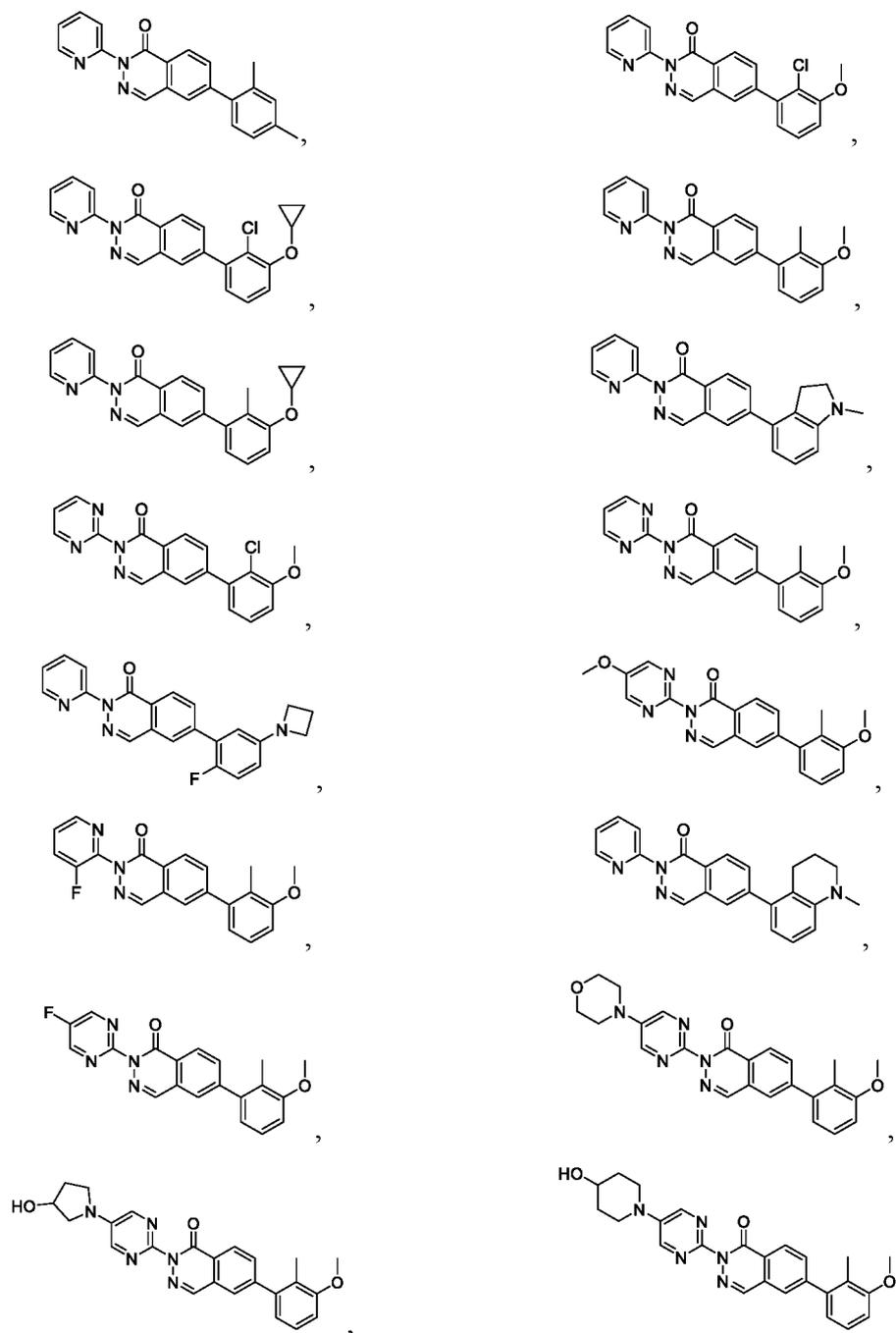
6-(3-Циклопропокси-2-метилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(1-Метилиндолин-4-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(2-Хлор-3-метоксифенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(5-(Азетидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-метоксипиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-
 он,
 2-(3-Фторпиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-
 он,
 2-(5-Фторпиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-морфолинопиримидин-2-ил)фталазин-
 1(2H)-он,
цис-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
транс-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 2-(5-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
цис-2-(5-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
транс-2-(5-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 6-(3-(Азетидин-1-ил)-2-метилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он,
 2-(5-(2-(Диметиламино)этиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 2-(5-(2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
цис-2-(5-(3-Гидроксициклопентиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
транс-2-(5-(3-Гидроксициклопентиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,
 2-(5-(2-Гидрокси-2-метилпропиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-
 метилфенил)фталазин-1(2H)-он,

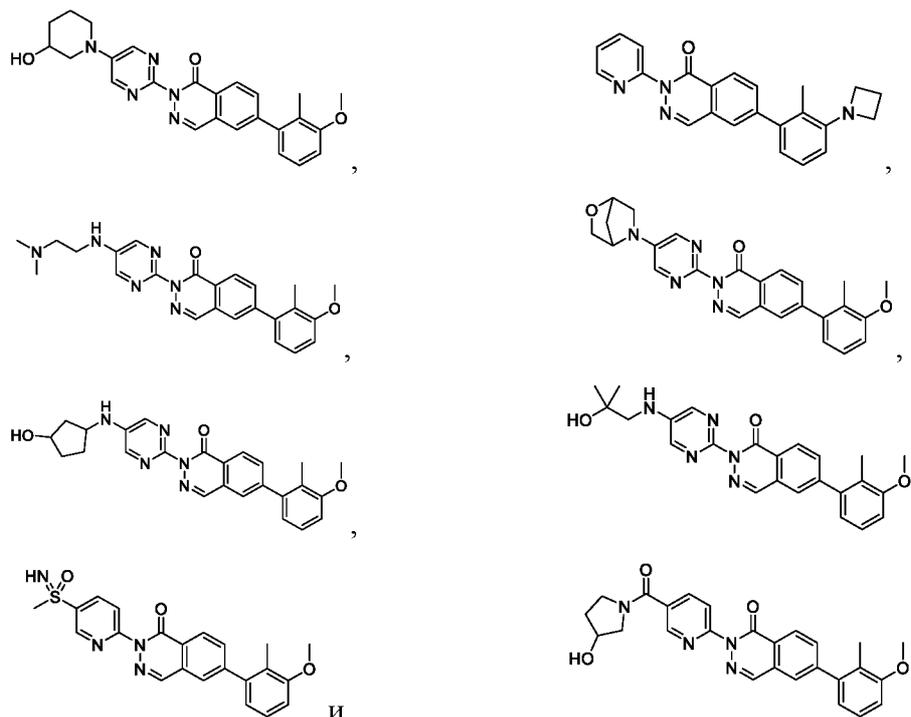
6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-(*S*-метилсульфонимидоил)пиридин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,

цис-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он и

транс-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он.

Приведенный выше перечень соединений также может быть представлен следующими структурными формулами:

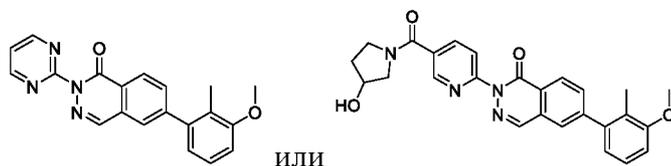




Предпочтительно, соединения формулы (I) представляют собой одно или более чем одно соединение, указанное в следующем перечне, а также его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерную форму или его N-оксидную форму:

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он,
цис-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он,
транс-2-(5-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2*H*)-он.

Приведенные выше соединения также могут быть представлены следующими структурными формулами:



Соединения согласно любому из приведенных выше определений могут проявлять активность в качестве модулятора метаботропного глутаматного рецептора 7 подтипа.

Раскрытые соединения также включают все фармацевтически приемлемые изотопные варианты, в которых по меньшей мере один атом замещен атомом, имеющим такой же атомный номер, но атомная масса отличается от атомной массы, которая обычно встречается в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в раскрытые

соединения, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H ; изотопы углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C ; изотопы азота, такие как ^{15}N ; изотопы кислорода, такие как ^{17}O и ^{18}O ; изотопы фосфора, такие как ^{31}P , ^{32}P и ^{33}P ; изотопы серы, такие как ^{35}S ; изотопы фтора, такие как ^{18}F ; изотопы хлора, такие как ^{36}Cl ; и изотопы йода, такие как ^{125}I , но не ограничиваются ими. Изобретение включает различные изотопно-меченые соединения, как определено здесь, например те, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или те, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C .

Такие изотопно-меченые соединения полезны в метаболических исследованиях (меченые ^{14}C), кинетических исследованиях реакций (например меченые ^2H или ^3H), методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственных средств или субстратов в тканях, или при радиоизотопном лечении пациентов. В частности, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N или меченые соединения могут быть особенно востребованы для ПЭТ-исследований для изучения степени занятости рецептора субстратом. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (например ^2H или D), может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, например увеличенный период полувыведения *in vivo*, или уменьшенная потребность в дозах, или повышение терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривают в качестве заместителя в соединении формулы (I)-(VI). Изотопно-меченые соединения формулы (I)-(VI) обычно могут быть получены традиционными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в прилагаемых примерах, с использованием соответствующих изотопно-меченых реагентов вместо использованного ранее немеченого реагента.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым определением, изложенным выше. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент. Фармацевтическая композиция может содержать терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым определением, изложенным выше.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения состояния у млекопитающего, включающий введение млекопитающему,

нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, эффективного количества соединения/композиции в соответствии с любым определением, изложенным выше.

На лечение или предупреждение может влиять или способствовать модулирующее действие аллостерического модулятора рецептора mGlu7, такого как отрицательный аллостерический модулятор рецептора mGlu7.

Состояние может представлять собой одно или более чем одно расстройство центральной нервной системы, или заболевание или расстройство органов слуха, или болевое расстройство.

Расстройство центральной нервной системы может представлять собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

Заболевание или расстройство органов слуха может представлять собой одно или более чем одно из следующих: повреждение внутреннего уха, возрастное нарушение слуха (пресбиакузис), болезнь Меньера, внезапную потерю слуха, потерю слуха, вызванную шумом, средний отит, аутоиммунную болезнь внутреннего уха, острый тиннитус, хронический тиннитус, лекарственно-индуцированную потерю слуха, скрытую потерю слуха, цисплатин-индуцированную потерю слуха, аминогликозид-индуцированную потерю слуха, ототоксичность, центральное нарушение слухового восприятия или вестибулярное расстройство.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения, предупреждения, облегчения, контролирования или снижения риска различных неврологических и психических расстройств, связанных с глутаматергической дисфункцией у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, эффективного количества соединения/композиции в соответствии с любым определением, изложенным выше. На лечение или предупреждение может влиять или способствовать модулирующее действие отрицательных аллостерических модуляторов рецептора mGlu7.

Предпочтительно, эти способы предназначены для лечения или предупреждения какого-либо состояния у человека.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены соединения или композиции, как изложено в любом из приведенных выше определений, для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены соединения или композиции, как изложено в любом из приведенных выше определений, для применения в способе лечения или предупреждения, как изложено в любом определении выше.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения в соответствии с любым определением, изложенным выше, в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения состояния, как изложено в любом определении выше.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ

Ниже приведены определения различных терминов, используемых в описании и формуле изобретения для описания настоящего изобретения.

Во избежание сомнений следует понимать, что в данном описании “(C₁-C₆)” означает углеродный радикал, имеющий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. “(C₀-C₆)” означает углеродный радикал, имеющий 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. В данном описании “C” означает атом углерода, “N” означает атом азота, “O” означает атом кислорода и “S” означает атом серы.

В случае, когда подстрочный индекс представляет собой целое число 0 (ноль), радикал, к которому относится подстрочный индекс, означает, что радикал отсутствует, то есть между радикалами имеется прямая связь.

В случае, когда подстрочный индекс представляет собой целое число 0 (ноль), а радикал, к которому относится подстрочный индекс, является алкилом, это означает, что радикал представляет собой атом водорода.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “связь” относится к насыщенной ковалентной связи. Когда две или более связей находятся рядом друг с другом, они считаются равными одной связи. Например, радикал -A-B-, где и A, и B могут представлять собой связь, обозначает одинарную связь.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “алкил” включает алкильные радикалы как с прямой, так и с разветвленной цепью и может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, *трет*-пентил, неопентил, *n*-гексил, изогексил или *трет*-гексил. Термин “(C₀-C₃)алкил” относится к алкильному радикалу, имеющему 0, 1, 2 или 3 атома углерода, и может представлять собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “алкилен” включает как прямые, так и разветвленные дифункциональные насыщенные углеводородные радикалы и может представлять собой метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂-CH₂-), *n*-пропилен (-CH₂-CH₂-CH₂-), изопропилен (-CH-(CH₃)-CH₂-), *n*-бутилен (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), изобутилен (-CH₂-CH-(CH₃)-CH₂-), *трет*-бутилен (-CH₂-C-(CH₃)-CH₂-), *n*-пентилен (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), изопентилен (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), неопентилен (-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-), *n*-гексилен (-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), изогексилен ($\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) или неогексилен ($\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$). Термин “O-(C₁-C₆)алкилен-арил” относится к алкильной цепи, имеющей 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода между атомом кислорода и арильной группой.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “циклоалкил” относится к возможно замещенному карбоциклу, не содержащему гетероатомов, включая моно-, би- и трициклические насыщенные карбоциклы, а также конденсированные кольцевые системы. Такие конденсированные кольцевые системы могут включать одно кольцо, которое является частично или полностью ненасыщенным, например бензольное кольцо, с образованием конденсированных кольцевых систем, таких как бензо-конденсированные карбоциклы. Циклоалкил включает такие слитые кольцевые системы, как спироконденсированные кольцевые системы. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, декагидронафталин, адамантан, инданил, флуоренил и 1,2,3,4-тетрагидронафталин и тому подобное. Термин “(C₃-C₇)циклоалкил” может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и тому подобное.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “алкенил” включает алкенильные радикалы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Термин “(C₂-C₆)алкенил” относится к алкенильному радикалу, имеющему от 2 до 6 атомов углерода и одну или две двойные связи, и может представлять собой винил, аллил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, кротил, пентенил, изопентенил или гексенил, но не ограничивается ими.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “алкенилен” включает двузамещенные алкенильные радикалы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Термин “(C₂-C₆)алкенилен” относится к алкениленовому радикалу, имеющему от 2 до 6 атомов углерода и одну или две двойные связи, и может представлять собой винилен, аллилен, пропенилен, изопропенилен, бутенилен, изобутенилен, кротилен, пентенилен, изопентенилен или гексенилен, но не ограничивается ими.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “алкинил” включает алкинильные радикалы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Термин “(C₂-C₆)алкинил” относится к алкинильному радикалу, имеющему от 2 до 6 атомов углерода и одну или две тройные связи, может представлять собой этинил, пропаргил, бутинил, изобутинил, пентинил, изопентинил или гексинил, но не ограничивается ими.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “алкинилен” включает двузамещенные алкинильные радикалы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Термин “(C₂-C₆)алкинилен” относится к алкиниленовому радикалу, имеющему от 2 до 6 атомов углерода и одну или две тройные связи, и может представлять собой этинилен, пропаргилен, бутинилен, изобутинилен, пентинилен, изопентинилен или гексинилен, но не ограничивается ими.

Термин “арил” относится к возможно замещенной моноциклической или бициклической углеводородной кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно ненасыщенное ароматическое кольцо. Примерами и подходящими значениями термина “арил” являются фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, индил, инденил и тому подобное.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “гетероарил” относится к возможно замещенной моноциклической или бициклической ненасыщенной ароматической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из N, O или S. Примеры “гетероарила” могут представлять собой бензимидазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензофурил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуразанил, фурил, имидазолонил, имидазолил, имидазопиридазинил, имидазопиридил, индолил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолонил, оксазолпиридазинил, оксазолопиридил, оксазолил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиазинил, пиазолопиридинил, пиазолил, пиридазинил, пиридонил, пиридил, пиримидил, пирролил, хиназолил, хинолил, хиноксалинил, тетрагидротриазолопиридил, тетрагидротриазолопиримидинил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолонил, тиазолопиридазинил, тиазолопиридил, тиенил, тионафтил, триазинил и триазолил, но не ограничиваются ими.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “гетероцикл” относится к возможно замещенной, моноциклической, бициклической или трициклической насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S. Бициклические или трициклические кольцевые системы могут быть образованы посредством аннелирования двух или более колец, с помощью мостикового атома (например O, S, N) или мостиковой группы (например алкилена). Примеры гетероциклических группировок включают азетидинил, дигидрофуранил, дигидротиенил, диоксоланил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, имидазолидинил, имидазолинил, изотиазолинил, изоксазолидинил, изоксазолинил,

морфолинил, оксазолидинил, оксазолинил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинонил, пиперидинил, пиранил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, тиазолидинил, тиазолинил, тиоморфолинил, тиопиранил, триазолинил и соответствующие бензаннулированные гетероциклы (например дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазинил, дигидрофуропиридинил, дигидрохинолинил, дигидротиенопиридинил, индолинил, пирролопиридинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидрохиноксалинил и тому подобное), но не ограничиваются ими.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “алкилен-арил”, “алкилен-гетероарил”, “алкилен-гетероцикл” и “алкилен-циклоалкил” относится соответственно к заместителю, который присоединен посредством алкильного радикала к арильному, гетероарильному или циклоалкильному радикалу, соответственно. Термин “(C₁-C₆)алкилен-арил” включает арил-C₁-C₆-алкильные радикалы, такие как бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 1-фенилпропил, 2-фенилпропил, 3-фенилпропил, 1-нафтилметил и 2-нафтилметил. Термин “(C₁-C₆)алкилен-гетероарил” включает гетероарил-C₁-C₆-алкильные радикалы, где примеры гетероарила являются такими же, как примеры, показанные в приведенном выше определении, например 2-фурилметил, 3-фурилметил, 2-тиенилметил, 3-тиенилметил, 1-имидазолилметил, 2-имидазолилметил, 3-имидазолилметил, 2-оксазолилметил, 3-оксазолилметил, 2-тиазолилметил, 3-тиазолилметил, 2-пиридинилметил, 3-пиридинилметил, 4-пиридинилметил, 1-хинолилметил и тому подобное.

В данном описании, если не оговорено особо, 5- или 6-членное кольцо, содержащее один или более чем один атом, независимо выбранный из C, N, O и S, включает ароматические и гетероароматические кольца, а также карбоциклические и гетероциклические кольца, которые могут быть насыщенными или ненасыщенными. Такие кольца включают спироциклические и мостиковые бициклические системы. Примеры таких колец могут представлять собой дигидрофуранил, дигидротиенил, диоксоланил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, фуразанил, фурил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолонил, имидазолил, изотиазолинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолинил, оксазолонил, оксазолил, фенил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинонил, пиперидинил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридонил, пиридил, пиримидил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил,

тетрагидротиопиранил, тетразолил, тиadiaзолил, тиазолидинил, тиазолинил, тиазолонил, тиазолил, тиенил, тиоморфолинил, тиопиранил, триазолинил, триазинил, триазолил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил, но не ограничиваются ими.

В данном описании, если не оговорено особо, 3-10-членное кольцо, содержащее один или более чем один атом, независимо выбранный из С, N, O и S, включает ароматические и гетероароматические кольца, а также карбоциклические и гетероциклические кольца, которые могут быть насыщенными или ненасыщенными. Примеры таких колец могут представлять собой азетидинил, бензимидазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензофурил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксазолил, дигидрофуранил, дигидротиенил, диоксоланил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, фуразанил, фурил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолонил, имидазолил, имидазопиридазинил, имидазопиридил, индолил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, морфолинил, нафтил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолинил, оксазолонил, оксазолпиридазинил, оксазолпиридил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперидинонил, пиперидинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридонил, пиридил, пиримидил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, хиназолил, хинолил, хиноксалинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидротриазолопиридил, тетрагидротриазолопиримидинил, тетразолил, тиadiaзолил, тиазолидинил, тиазолинил, тиазолонил, тиазолопиридазинил, тиазолопиридил, тиазолил, тиенил, тиоморфолинил, тионафтил, тиопиранил, триазолинил, триазинил, триазолил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил и циклооктенил, но не ограничиваются ими.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “галоген” может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “галогеналкил” означает алкильный радикал, как определено выше, замещенный одним или более чем одним галогеновым радикалом. Термин “(C₁-C₆)галогеналкил” может включать фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил и дифторэтил, но не ограничивается ими. Термин “O-C₁-C₆-галогеналкил” может включать фторметокси, дифторметокси, трифторметокси и фторэтокси, но не ограничивается ими.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “цианоалкил” означает алкильный радикал, как определено выше, замещенный одной или более чем одной цианогруппой.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “возможно замещенный” относится к радикалам, дополнительно содержащим один или более чем один заместитель, который может представлять собой ацил, (C₁-C₆)алкил, -(C₁-C₆)галогеналкил, -(C₃-C₇)циклоалкил, -(C₁-C₆)алкилен-(C₃-C₇)циклоалкил, -(C₃-C₇)циклоалкил-(C₁-C₆)алкилен, -(C₀-C₆)алкилен-(C₃-C₇)спироалкил-(C₀-C₆)алкилен, гидроксильный, (C₁-C₆)алкилен-окси, диметиламино(C₁-C₃)алкил, меркапто, арил, гетероцикл, гетероарил, (C₁-C₆)алкилен-арил, (C₁-C₆)алкилен-гетероцикл, (C₁-C₆)алкилен-гетероарил, галоген, галогеналкил, трифторметил, пентафторэтил, галогеналкокси, циано, цианометил, нитро, амино, амидо, амидинил, оксо, карбоксил, карбоксамид, (C₁-C₆)алкилен-оксикарбонил, карбамат, сульфонамид, сложный эфир или сульфонил.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “независимо” означает, что в случае выбора более чем одного заместителя из ряда возможных заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “сольват” означает комплекс переменной стехиометрии, образованный растворенным веществом (например соединением формулы (I)) и растворителем. Растворитель представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, например воду; такой растворитель может не оказывать влияние на биологическую активность растворенного вещества.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “соль” относится к соли соединения по изобретению, получаемой путем присоединения кислоты или основания. “Соли” включают, в частности, “фармацевтически приемлемые соли”.

Фармацевтически приемлемые соли по изобретению могут быть синтезированы из основной или кислотной группировки общепринятыми химическими способами.

Когда в одной молекуле присутствуют и основная, и кислотная группы, соединения по изобретению могут также образовывать внутренние соли, например цвиттерионные молекулы.

В данном описании, если не оговорено особо, некоторые соединения могут существовать в одной или более чем одной конкретной геометрической, оптической, энантиомерной, диастереоизомерной, эпимерной, стереоизомерной, таутомерной, конформационной или аномерной форме, включая *цис*- и *транс*-формы; E- и Z-формы; *эндо*- и *экзо*-формы, R-, S- и мезо-формы; D- и L-формы; d- и l-формы; (+) и (-) формы; кето-

, енольные и енолятные формы; α - и β -формы; аксиальные и экваториальные формы; и их комбинации, совместно называемые “изомерами” или “изомерными формами”, но не ограничиваясь ими.

Термин “изомер” включает соединения с одним или более чем одним изотопным замещением. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D) и ^3H (T), но не ограничиваясь ими; С может находиться в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , но не ограничиваясь ими; О может находиться в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O , но не ограничиваясь ими; и так далее. F может находиться в любой изотопной форме, включая ^{19}F и ^{18}F , но не ограничиваясь ими; и так далее.

В данном описании, если не оговорено особо, термин “отрицательный аллостерический модулятор рецептора mGlu7” или “аллостерический модулятор рецептора mGlu7” относится также к его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерной форме или его N-оксидной форме.

В данном описании, если не оговорено особо, аббревиатура ВОС означает *трет-*бутилоксикарбонил.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Описанные здесь аллостерические модуляторы рецептора mGlu7 и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты могут быть использованы в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Аллостерические модуляторы рецептора mGlu7 будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения требуемой дозировки в описанном здесь диапазоне. Способы приготовления в виде препаратов и введения соединений по данному изобретению можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995).

Количество аллостерических модуляторов рецептора mGlu7, вводимых субъекту, будет зависеть от типа и тяжести заболевания или состояния, а также от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и резистентность к лекарственным препаратам. Специалист в данной области техники сможет определить соответствующие дозы в зависимости от этих и других факторов. Эффективные дозы широко используемых лекарственных препаратов для лечения ЦНС хорошо известны специалистам. Общая суточная доза обычно составляет приблизительно 0,05-2000 мг.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, обеспечивающим от приблизительно 0,01 до 1000 мг активного ингредиента на единицу дозы. Композиции могут быть введены любым подходящим путем. Например, перорально в виде капсул и тому подобного, парентерально в виде растворов для инъекций, местно в виде мазей или лосьонов, в глаза в виде глазных капель, ректально в виде суппозитория, интраназально или чрескожно в виде системы доставки, подобной пластырям.

Для перорального введения аллостерические модуляторы рецептора mGlu7 могут быть объединены с подходящим твердым или жидким носителем или разбавителем с получением капсул, таблеток, пилюль, порошков, сиропов, растворов, суспензий и тому подобного.

Таблетки, пилюли, капсулы и тому подобное содержат от приблизительно 0,01 до приблизительно 99 массовых процентов активного ингредиента и связующее вещество, такое как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо веществ вышеуказанного типа, жидкий носитель, например, жирное масло.

Могут присутствовать различные другие вещества в качестве покрытия или для модификации физической формы единицы дозировки. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Для парентерального введения раскрытые аллостерические модуляторы рецептора mGlu7 или их соли могут быть объединены со стерильными водными или органическими средами с получением инъекционных растворов или суспензий. Например, могут быть использованы растворы в кунжутном или арахисовом масле, водном пропиленгликоле и тому подобное, а также водные растворы водорастворимых фармацевтически приемлемых солей соединений. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Помимо описанных препаратов, соединения также могут быть приготовлены в виде депо-препаратов. Такие препараты длительного действия могут быть введены, например,

посредством подкожной имплантации или внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть включены в состав эмульсии в приемлемом масле, или ионообменных смол, или приготовлены в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимых солей.

Предпочтительно раскрытые аллостерические модуляторы рецептора mGlu7 или фармацевтические препараты, содержащие эти соединения, находятся в виде стандартной лекарственной формы для введения млекопитающему. Стандартная лекарственная форма может представлять собой любую стандартную лекарственную форму, известную в данной области техники, включая, например, капсулу, пакет для внутривенной инфузии, таблетку или флакон. Количество активного ингредиента в единичной дозе композиции является эффективным количеством и может варьировать в зависимости от данного конкретного вида лечения. Следует понимать, что могут потребоваться рутинные вариации дозировки в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от способа введения, который может быть осуществлен различными путями, включая пероральный, аэрозольный, ректальный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный и интраназальный.

СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Соединения по изобретению, в частности соединения формулы (I)-(VI), могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как изложено в том числе в следующих схемах синтеза. Во всех схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что для чувствительных или реакционноспособных групп используют защитные группы, где это необходимо в соответствии с общими принципами химии. Действия с защитными группами производят в соответствии со стандартными способами органического синтеза (Green T.W. and Wuts P.G.M., (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с помощью способов, которые очевидны специалистам в данной области техники. Выбор способа, а также условия реакций и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I)-(VI).

Соединения по изобретению могут быть представлены в виде смеси энантиомеров, которая может быть разделена на индивидуальные чистые *R*- или *S*-энантиомеры. Если, например, требуется конкретный энантиомер, он может быть получен путем асимметрического синтеза или посредством дериватизации с помощью хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют с получением чистых требуемых энантиомеров.

Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амина, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, это разделение может быть надлежащим образом выполнено посредством фракционной кристаллизации из различных растворителей в виде солей оптически активной кислоты или другими способами, известными в литературе (например с помощью хиральной колоночной хроматографии).

Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного вещества может быть проведено любым подходящим способом, известным в данной области техники (Eliel E. L., Wilen S. H. and Mander L. N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience).

Многие из гетероциклических соединений по изобретению могут быть получены при использовании путей синтеза, хорошо известных в данной области техники (Katrizky A. R. and Rees C. W. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

Продукт реакции может быть выделен и очищен при использовании стандартных методов, таких как экстракция, хроматография, перекристаллизация и перегонка.

Соединения по изобретению могут быть получены согласно общему пути синтеза, как описано в следующих способах.

В одном воплощении настоящего изобретения соединения формулы (V) могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 1. 5-Бромизобензофуран-1(3*H*)-он **g1** может быть окислен в присутствии *N*-бромсукцинимид в подходящем растворителе, таком как тетрахлорид углерода, при подходящей температуре с получением промежуточного соединения 5-бром-3-гидроксиизобензофуран-1(3*H*)-она **g2**. Промежуточное соединение **g2** затем может быть превращено в производные бромфалазинона **g4** путем конденсации с выбранными производными гидразина **g3** в подходящем растворителе, таком как этанол, при подходящей температуре. Промежуточные соединения **g4** могут быть превращены в конечные соединения **g6** посредством подходящих взаимодействий, известных специалистам в области органического синтеза, например посредством реакции кросс-сочетания Сузуки, опосредованной катализатором на основе комплексов палладия, таким как Pd(PPh₃)₄ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), PdCl₂(dppf) ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), в присутствии основания, такого как карбонат калия или карбонат цезия, в подходящем растворителе, таком как смесь DME (1,2-диметоксиэтан)/вода, при подходящей температуре.

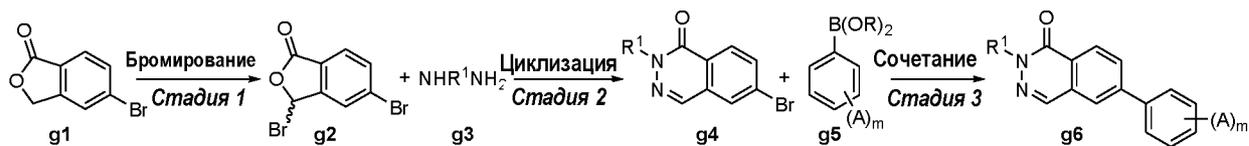


Схема 1

Аналогично, конечные соединения **g6** могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 2. 5-Бромоизоиндолин-1,3-дион **g7** может быть превращен в 5-бром-гидроксиизоиндолиноновое производное **g8** в восстановительных условиях, например с помощью цинка и сульфата меди(II), в присутствии основания, такого как гидроксид натрия. Промежуточное соединение **g8** может быть превращено в промежуточное соединение **g9** посредством взаимодействия с гидратом гидразина в подходящем растворителе, таком как этанол, при подходящей температуре. Соответствующее бром-фталазиноновое производное **g9** может быть превращено в промежуточные соединения **g10** посредством реакции кросс-сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами **g5'**, опосредованной катализатором на основе комплексов палладия, таким как $\text{Pd(PPh}_3)_4$, в присутствии основания, такого как карбонат калия, и в подходящем растворителе, таком как смесь DME/вода, при подходящей температуре. Промежуточные соединения **g10** могут быть затем превращены в конечные соединения **g6** с помощью подходящих реакций, известных специалистам в области органического синтеза, таких как реакции кросс-сочетания Чана-Лама или Ульмана, опосредованные катализаторами на основе комплексов меди, такими как CuI и Cu(OAc)_2 , в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как DMF (диметилформамид), при подходящей температуре.

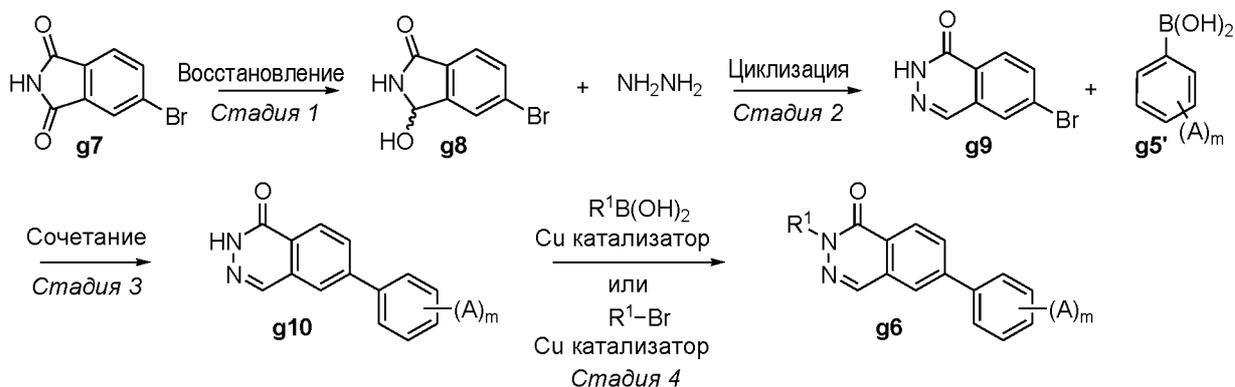


Схема 2

В другом конкретном аспекте формулы (V), конечные соединения **g6** могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 3. Промежуточное соединение **g4**, полученное согласно Стадии 2 Схемы 1, может быть

превращено в боронат-фталазиновые производные **g11** посредством взаимодействия с диборным реагентом в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, и при подходящей температуре. Реакция кросс-сочетания Сузуки соединения **g11** с соответствующим арилбромидом **g12**, опосредованная комплексом палладия, таким как PdCl₂(dppf), в присутствии основания, такого как карбонат калия, дает конечные соединения **g6**.

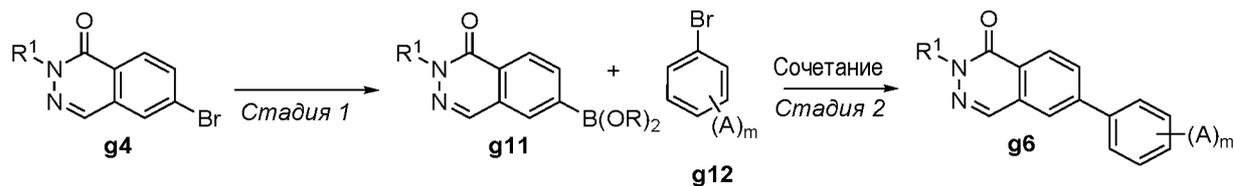


Схема 3

Конечные соединения **g6** также могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 4. Реакция кросс-сочетания Сузуки соединения **g2** с соответствующей арилбороновой кислотой **g5'**, опосредованная комплексом палладия, таким как Pd(PPh₃)₄, в присутствии основания, такого как карбонат калия, дает промежуточные соединения **g13**. Производные 3-гидрокси-изобензофуран-1(3*H*)-она **g13** могут быть превращены в конечные соединения **g6** посредством взаимодействия с замещенными гидразинами **g3** в подходящем растворителе, таком как этанол, при подходящей температуре.

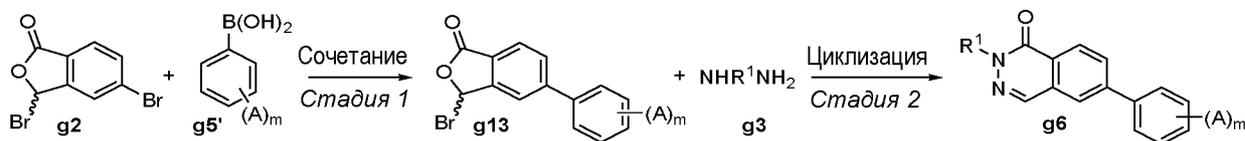


Схема 4

Конечные соединения **g6** также могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 5. Промежуточные соединения **g13**, полученные согласно Стадии 1 Схемы 4, могут быть превращены в соединения **g10** посредством взаимодействия с гидратом гидразина в подходящем растворителе, таком как этанол, при подходящей температуре. Реакция кросс-сочетания Чана-Лама соединения **g10** с соответствующими арилбороновыми кислотами (R¹ представляет собой арил), опосредованная комплексом меди, таким как Cu(OAc)₂, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как DMF, дает конечные соединения **g6**.

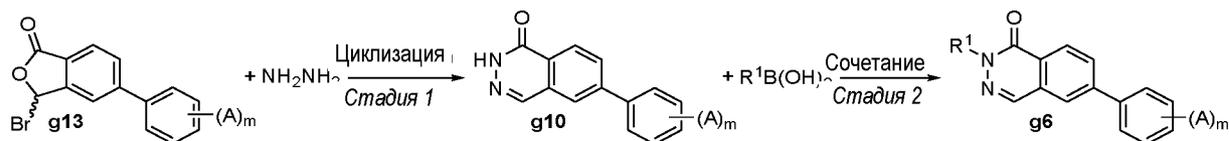


Схема 5

В другом конкретном аспекте формулы (V) конечные соединения структуры **g15** могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 6. Производные **g14**, полученные согласно Схеме 1, где X представляет собой галоген, такой как бром, могут быть превращены в конечные соединения **g15** посредством взаимодействия с ациклическим или циклическим амином, катализируемого палладиевыми реагентами, такими как $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 или K_3PO_4 , в подходящем растворителе, таком как DMF или диоксан, при подходящей температуре.

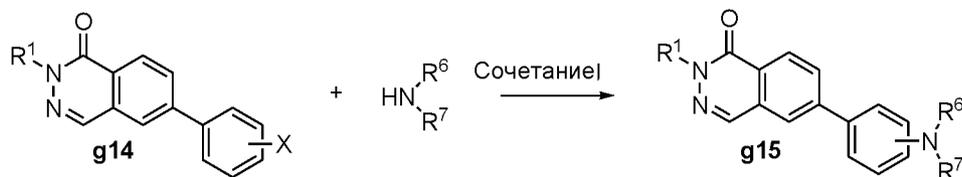


Схема 6

В другом конкретном аспекте формулы (V) конечные соединения структуры **g17** могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 7. Промежуточные соединения **g16**, полученные согласно Схеме 5, могут быть превращены в конечные соединения **g17** посредством взаимодействия с NaBH_4 в подходящем растворителе, таком как DCM (дихлорметан), при подходящей температуре.

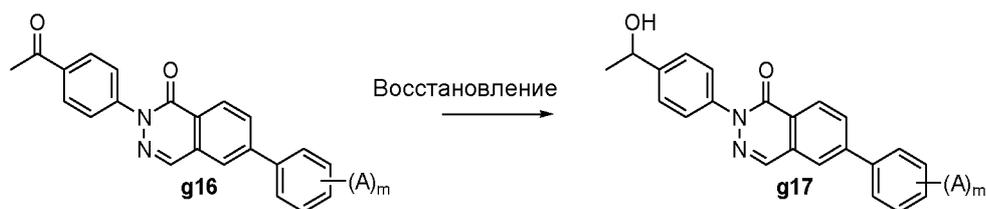


Схема 7

В другом конкретном аспекте формулы (VI) конечные соединения **g19** могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 8. Промежуточные производные **g18**, полученные согласно Схеме 1, могут быть превращены в конечные соединения **g19** посредством взаимодействия с нуклеофильным соединением (таким как амины) в подходящем растворителе, таком как DMF, при подходящей температуре.



Схема 8

В другом конкретном аспекте формулы (VI) конечные соединения **g19** могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 9. Промежуточные производные **g20**, полученные согласно Схеме 1, могут быть превращены в конечные соединения **g19** посредством восстановления с последующей реакцией сочетания в подходящем растворителе, таком как DMF, при подходящей температуре.

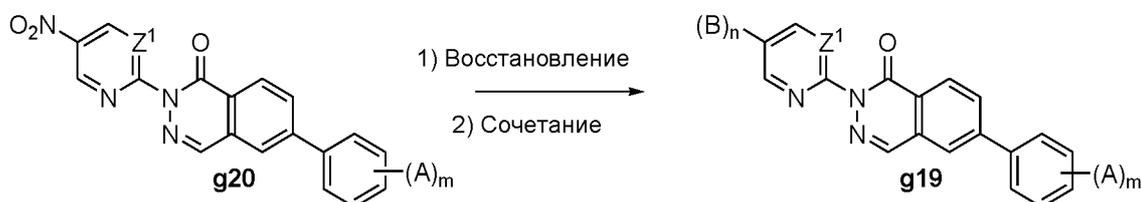


Схема 9

Наконец, в еще одном конкретном аспекте формулы (VI) конечные соединения **g22** могут быть получены в соответствии с последовательностью синтеза, показанной на Схеме 10. Промежуточные производные **g21**, полученные согласно Схеме 8, могут быть превращены в конечные соединения **g22** путем метилирования спиртовой группы с использованием метилиодида в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

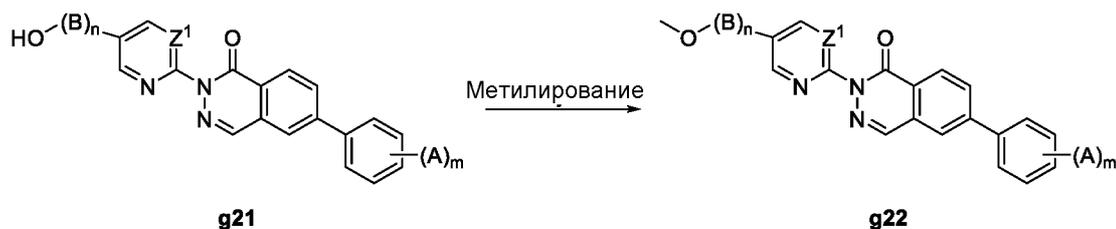


Схема 10

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Если не оговорено особо, все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и использовали без дополнительной очистки.

В частности, в примерах и во всем описании могут быть использованы следующие сокращения.

ACN (ацетонитрил)	MgSO ₄ (сульфат магния)
CCl ₄ (тетрахлорид углерода)	МГц (мегагерц)
CDCl ₃ (дейтерированный хлороформ)	мин (минуты)

Cs ₂ CO ₃ (карбонат цезия)	мл (миллилитры)
CuI (йодид меди(I))	ммоль (миллимоли)
Cu(OAc) ₂ (ацетат меди(II))	Т.пл. (температура плавления)
DCM (дихлорметан)	мкл (микролитры)
DME (1,2-диметоксиэтан)	мкм (микрометры)
DMF (диметилформамид)	мкмоль (микромоли)
EtOAc (этилацетат)	ЯМР (ядерный магнитный резонанс)
EtOH (этанол)	NH ₄ Cl (хлорид аммония)
Et ₂ O (диэтиловый эфир)	NaBH ₄ (боргидрид натрия)
г (граммы)	NaHCO ₃ (бикарбонат натрия)
ч (часы)	NaOH (гидроксид натрия)
¹ H (протон)	Na ₂ CO ₃ (карбонат натрия)
HCl (соляная кислота)	Na ₂ SO ₄ (сульфат натрия)
ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография)	н/о (не определено)
Гц (герц)	PdCl ₂ (dppf) [1,1'- <i>бис</i> (дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II)
H ₂ O (вода)	Pd(OAc) ₂ (ацетат палладия(II))
K ₂ CO ₃ (карбонат калия)	Pd(PPh ₃) ₄ (тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0))
K ₃ PO ₄ (фосфат калия)	ф/кв дюйм (фунты на квадратный дюйм)
ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия))	К.т. (комнатная температура)
М (молярный)	RT (время удерживания)
MeOH (метанол)	СВЭЖХ-МС (сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия)
мг (миллиграммы)	Xantphos (4,5- <i>бис</i> (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)

Все ссылки на рассол относятся к насыщенному водному раствору NaCl. Если не оговорено особо, все температуры выражены в °C (градусах Цельсия). Все взаимодействия проводят в инертной атмосфере при комнатной температуре, если не оговорено особо.

Большинство взаимодействий контролировали с помощью тонкослойной хроматографии на 0,25-миллиметровых силикагелевых пластинах Merck (60F-254), визуализируемых в УФ-свете. Колоночную флэш-хроматографию проводили на предварительно упакованных картриджах на основе силикагеля (15-40 мкм, Merck).

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1: 6-(2,4-Диметилфенил)-2-этилфалазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-1)

5-Бром-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-он

Согласно стадии 1 Схемы 1: в раствор 5-бромизобензофуран-1(3H)-она (3,00 г; 14,1 ммоль) в CCl₄ (30 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (3,26 г; 18,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов. После выпаривания растворителя к остатку добавляли воду, затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и хранили в холодильнике в течение ночи. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,07 мин; МС m/z ES⁺ (электроспрей) ионизация отсутствует.

6-Бром-2-этилфалазин-1(2H)-он

Согласно стадии 2 Схемы 1: смесь 5-бром-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-она (3,30 г; 14,1 ммоль) и оксалата этилгидразина (2,38 г; 15,8 ммоль) в EtOH (60 мл) перемешивали при 120°C в микроволновой печи в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г; 77%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 0,91 мин; МС m/z ES⁺ составляет 253.

6-(2,4-Диметилфенил)-2-этилфалазин-1(2H)-он

Согласно стадии 3 Схемы 1: в раствор 6-бром-2-этилфалазин-1(2H)-она (200 мг; 790 мкмоль) в DME (2 мл) добавляли 2,4-диметилфенилбороновую кислоту (119 мг; 790 мкмоль), K₂CO₃ (218 мг; 1,58 ммоль) и затем Pd(PPh₃)₄ (46 мг; 40 мкмоль). Смесь перемешивали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (47 мг; 21%) в виде белой пены.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,20 мин; МС m/z ES⁺ составляет 279; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.47 (1H, s), 8.30 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.18 (3H, q), 4.16 (2H, q), 2.34 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.31 (3H, t).

ПРИМЕР 2: 2-Этил-6-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)фталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-13)

Согласно стадии 3 Схемы 1: в раствор 6-бром-2-этилфталазин-1(2H)-она (100 мг; 395 мкмоль) в смеси диоксан/вода (5:1; 1,2 мл) добавляли 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин (162 мг; 593 мкмоль), Cs₂CO₃ (257 мг; 790 мкмоль) и PdCl₂(dppf) (29 мг; 40 мкмоль). Смесь перемешивали в микроволновой печи при 90°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9 мг; 7%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,17 мин; МС m/z ES⁺ составляет 329; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.49 (1H, s), 8.31-8.14 (4H, m), 7.35 (1H, t), 7.02 (1H, d), 6.89 (1H, s), 6.63 (1H, d), 4.19 (3H, q), 1.99 (5H, s), 1.31 (4H, t).

ПРИМЕР 3: 6-(4-(Азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-53)

6-Бром-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 1 Схемы 3: в инертной атмосфере смесь 5-бром-3-гидрокси-изобензофуран-1(3H)-она (10,0 г; 43,9 ммоль; 1,0 экв.) и 2-гидразинопиридина (5,75 г; 52,6 ммоль; 1,2 экв.) в EtOH (100 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры полученный осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством EtOH и сушили под глубоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (9,2 г; 30,6 ммоль; 70%) в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 0,50 мин; МС m/z ES⁺ составляет 229; ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ: 8.68 (ddd, *J*=4,9, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 8.35 (dt, *J*=8,3, 0,7 Гц, 1H), 8.27 (d, *J*=0,7 Гц, 1H), 7.95-7.84 (m, 3H), 7.75 (dt, *J*=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7.37 (ddd, *J*=7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H).

2-(Пиридин-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 2 Схемы 3: перемешиваемую смесь 6-бром-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-она (1,0 г; 3,3 ммоль; 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибора (1,0 г; 4,0 ммоль; 1,2 экв.) и КОАс (978 мг; 9,97 ммоль; 3,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (50 мл) дегазировали аргоном в течение 10 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (122 мг; 0,17 ммоль; 0,05 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 24 часов в атмосфере аргона в закрытом флаконе при 100°C. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и фильтровали через тонкую набивку из целита. Добавляли воду (75 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и растворители удаляли под вакуумом. Хроматография на силикагеле (смесь DCM/EtOAc от 1:1 до 1:2) дала указанное в заголовке соединение (832 мг; 2,38 ммоль; 72%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ: 8.68 (ddd, *J*=4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.46 (dt, *J*=7,9, 0,7 Гц, 1H), 8.36 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 8.24-8.16 (m, 2H), 7.87 (ddd, *J*=8,1, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7.78 (dt, *J*=8,1, 0,9 Гц, 1H), 7.35 (ddd, *J*=7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 1.38 (s, 12H).

6-(4-(Азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 3 Схемы 3: к перемешиваемому раствору 4-(азетидин-1-ил)-2-бромпиридина (125 мг; 0,59 ммоль; 1,0 экв.) в пробирке для работы под давлением добавляли 2-(пиридин-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фталазин-1(2*H*)-он (248 мг; 0,71 ммоль; 1,2 экв.), K₂CO₃ (106 мг; 0,77 ммоль; 1,3 экв.), DME (4 мл) и воду (6 мл). Pd(PPh₃)₄ (34 мг; 0,03 ммоль; 0,05 экв.) добавляли одной порцией и раствор перемешивали при 90°C в течение 36 часов. После того как посредством ТСХ (тонкослойная хроматография) было показано, что произошло полное превращение, реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и DCM (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×75 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (смесь DCM/EtOAc от 1:1 до 3:7) дала указанное в заголовке соединение (9 мг; 0,03 ммоль; 4%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: RT составляет 3,99 мин; МС m/z составляет 356,18 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ: 8.70 (ddd, *J*=4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.59-8.55 (m, 1H), 8.42 (d, *J*=0,7 Гц, 1H), 8.27 (dd, *J*=5,3, 0,8 Гц, 1H), 8.01 (dd, *J*=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7.95 (dd, *J*=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.90 (ddd, *J*=8,1, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.79 (dt, *J*=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7.37 (ddd, *J*=7,5, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 6.87 (dd, *J*=5,3, 1,6 Гц, 1H), 6.49 (dd, *J*=1,7, 0,8 Гц, 1H), 4.15 (t, *J*=7,4 Гц, 4H), 2.46 (tt, *J*=8,2, 7,0 Гц, 2H).

**ПРИМЕР 4: 6-(3-Циклопропилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он
(конечное соединение 1-22)**

6-(3-Циклопропилфенил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 3 Схемы 2: в герметичной пробирке перемешивали смесь 6-бромфталазин-1(2H)-она (250 мг; 1,11 ммоль), 3-циклопропилфенилбороновой кислоты (198 мг; 1,22 ммоль), K₂CO₃ (307 мг; 2,22 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (64,2 мг; 55,6 мкмоль) в смеси DME/вода (2:1; 3 мл) при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг; 86%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 0,99 мин; МС m/z ES⁺ составляет 263.

6-(3-Циклопропилфенил)-2-(пиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 4 Схемы 2: смесь 2-бромпиридина (113 мг; 715 мкмоль), 6-(3-циклопропилфенил)фталазин-1(2H)-она (125 мг; 477 мкмоль), CuI (9,08 мг; 47,7 мкмоль) и K₂CO₃ (65,9 мг; 477 мкмоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 150°C в течение 3 часов. К остатку добавляли EtOAc и воду. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением красного масла. Неочищенное масло очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле при использовании смеси DCM/MeOH (99:1) в качестве элюента. Полученное твердое вещество растирали с Et₂O, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (58 мг; 36%) в виде светло-розового твердого вещества.

Т.пл.: 181-184°C; СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,09 мин; МС m/z ES⁺ составляет 341; ¹H-ЯМР (300MHz, CDCl₃) δ: 8.76-8.69 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.09-8.01 (1H, m), 7.98-7.79 (3H, m), 7.53-7.35 (4H, m), 7.20-7.13 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.10-1.02 (2H, m), 0.85-0.77 (2H, m).

**ПРИМЕР 5: 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(2-фторфенил)фталазин-1(2H)-он
(конечное соединение 1-4)**

6-Бром-2-(2-фторфенил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 1 Схемы 3: в раствор 5-бром-3-гидроксиизоиндолин-1-она (200 мг; 877 мкмоль) в воде (3 мл) добавляли гидрохлорид (2-фторфенил)гидразина (157 мг; 965 мкмоль) и 1 н. NaOH (1 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После

охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, растирали с горячим EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (82 мг; 29%) в виде желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,05 мин; МС m/z ES⁺ составляет 319.

6-(2,4-Диметилфенил)-2-(2-фторфенил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 2 Схемы 3: в смесь 6-бром-2-(2-фторфенил)фталазин-1(2H)-она (82,0 мг; 257 мкмоль), K₂CO₃ (71,0 мг; 514 мкмоль) и 2,4-диметилфенилбороновой кислоты (48,2 мг; 321 мкмоль) в смеси DMF/вода (10:1; 4,4 мл), предварительно дегазированную азотом, добавляли PdCl₂(dppf) (18,8 мг; 26,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при 100°C в течение 25 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10 мг; 11%) в виде коричневого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,27 мин; МС m/z ES⁺ составляет 345; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.53 (1H, d), 8.32 (1H, s), 7.83-7.77 (2H, m), 7.56-7.41 (2H, m), 7.33-7.26 (3H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.36 (3H, s).

ПРИМЕР 6: 2-(2-Хлорфенил)-6-(2,4-диметилфенил)фталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-5)

5-(2,4-Диметилфенил)-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-он

Согласно стадии 1 Схемы 4: получали в соответствии со стадией 3 Схемы 1 примера 1 из 2,4-диметилфенилбороновой кислоты (2,16 г; 14,4 ммоль), 5-бром-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-она (2,20 г; 9,61 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (333 мг; 288 мкмоль) и K₂CO₃ (2,66 г; 19,2 ммоль) в смеси DME/вода (2:1; 32 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г; 57%) в виде коричневой пены. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,01 мин; МС m/z ES⁺ составляет 255.

2-(2-Хлорфенил)-6-(2,4-диметилфенил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 2 Схемы 4: в раствор 5-(2,4-диметилфенил)-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-она (50,0 мг; 197 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляли гидрохлорид (2-хлорфенил)гидразина (38,7 мг; 216 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при 100°C в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры появлялся осадок. Твердое вещество отфильтровывали, промывали холодным

EtOH и Et₂O, сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 мг; 14%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,29 мин; МС m/z ES⁺ составляет 361; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.61 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.72-7.53 (4H, m), 7.25-7.15 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.27 (3H, s).

ПРИМЕР 7: 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)фталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-8)

6-(2,4-Диметилфенил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 1 Схемы 5: получали в соответствии со стадией 2 Схемы 4 примера 6 из 5-(2,4-диметилфенил)-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-она (940 мг; 3,70 ммоль) и гидрата гидразина (308 мкл; 4,07 ммоль) в EtOH (2 мл) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг; 45%) в виде серого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 0,99 мин; МС m/z ES⁺ составляет 251.

6-(2,4-Диметилфенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 2 Схемы 5: получали в соответствии со стадией 4 Схемы 2 примера 3 из 6-(2,4-диметилфенил)фталазин-1(2H)-она (100 мг; 400 мкмоль), K₂CO₃ (166 мг; 1,20 ммоль), Cu(OAc)₂ (145 мг; 799 мкмоль) и 4-(метилсульфонил)фенилбороновой кислоты (80,0 мг; 400 мкмоль) в DMF (1,3 мл) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг; 2%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,17 мин; МС m/z ES⁺ составляет 405; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.68 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.10-7.90 (6H, m), 7.25-7.15 (3H, m), 3.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.27 (3H, s).

ПРИМЕР 8: 6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-этилфталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-11)

Согласно Схеме 6: в раствор 6-(3-бромфенил)-2-этилфталазин-1(2H)-она (20 мг; 61 мкмоль) в DMF (0,5 мл) добавляли азетидин (8,19 мкл; 122 мкмоль), PdCl₂(dppf) (4,45 мг; 6,08 мкмоль), Cs₂CO₃ (30 мг; 91 мкмоль) и Xantphos (5,27 мг; 9,11 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг; 12%) в виде бежевого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,11 мин; МС m/z ES⁺ составляет 306; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.50 (1H, s), 8.31-8.12 (3H, m), 7.40 (2H, q), 7.15 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.45 (1H, d), 4.19 (2H, d), 3.89 (4H, t), 1.36 (3H, t), 1.08 (1H, t).

ПРИМЕР 9: 6-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-24)

Согласно Схеме 6: в раствор 6-(3-бромфенил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-она (70,0 мг; 177 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли азетидин (24,0 мкл; 353 мкмоль), Pd(OAc)₂ (2,78 мг; 12,0 мкмоль), K₃PO₄ (94,0 мг; 442 мкмоль) и Xantphos (15,3 мг; 27,0 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут и перемешивали при 85°C в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (1,9 мг; 3%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,05 мин; МС m/z ES⁺ составляет 373; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.59-8.50 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.09-8.02 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.87-7.80 (1H, m), 7.67-7.58 (1H, m), 7.41-7.33 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.59-6.53 (1H, m), 3.99 (4H, t), 2.45 (2H, q).

ПРИМЕР 10: 6-(2,4-Диметилфенил)-2-(4-(1-гидроксиэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-14)

Согласно Схеме 7: в раствор 2-(4-ацетилфенил)-6-(2,4-диметилфенил)фталазин-1(2H)-она (50,0 мг; 136 мкмоль) (полученного согласно Схеме 5) в DCM (2 мл) в атмосфере азота добавляли NaBH₄ (5,13 мг; 136 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили водным раствором NH₄Cl. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (20 мг; 40%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: RT составляет 1,16 мин; МС m/z ES⁺ составляет 371; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.54 (1H, d), 8.30 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.66 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.19-7.12 (3H, m), 4.98 (1H, brs), 2.40 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.88-1.87 (1H, m), 1.55 (3H, d).

ПРИМЕР 11: 2-(5-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-84)

Согласно Схеме 8: к перемешиваемому раствору 6-(3-метокси-2-метилфенил)-2-(5-фторпиримидин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-она (75 мг; 0,21 ммоль; 1,0 экв.) в пробирке для работы под давлением добавляли DMF (8 мл), K₂CO₃ (57 мг; 0,42 ммоль; 2,0 экв.) и 2-окса-6-аза-спиро[3.3]гептан (23 мг; 0,23 ммоль; 1,1 экв.) и раствор перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток помещали в DCM (25 мл) и реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и DCM (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (смесь DCM/MeOH; 95:5) дала побочный продукт (18 мг; 0,05 ммоль; 22%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС: *m/z* составляет 442,06 [M+H]⁺, RT составляет 4,06 мин; ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ: 8.51 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.74 (dd, *J*=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.93 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 4.88 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

ПРИМЕР 12: Гидрохлорид (S)-2-амино-N-(6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1*H*)-ил)пиридин-3-ил)-3-метилбутанамида (конечное соединение 1-98)

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-нитропиридин-2-ил)фталазин-1(2H)-он

Согласно стадии 3 Схемы 1: к перемешиваемому раствору 6-бром-2-(5-нитропиридин-2-ил)фталазин-1(2*H*)-она (4,00 г; 11,6 ммоль; 1,0 экв.) в колбе для работы под давлением добавляли 2-(3-метокси-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,44 г; 13,9 ммоль; 1,2 экв.), K₂CO₃ (2,08 мг; 15,0 ммоль; 1,3 экв.), DMF (200 мл) и воду (40 мл). Pd(PPh₃)₄ (670 мг; 0,578 ммоль; 0,05 экв.) добавляли одной порцией и раствор перемешивали при 120°C в течение 20 часов. После того как посредством ТСХ было показано, что произошло полное превращение, реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл) и DCM (200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (смесь DCM/MeOH от 100:0 до 95:5) дала указанное в заголовке соединение (769 мг; 1,98 ммоль; 17%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8.51 (dd, *J*=8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.32 (d, *J*=0,7 Гц, 1H), 8.11 (dd, *J*=2,9, 0,6 Гц, 1H), 7.75 (dd, *J*=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.67 (dd, *J*=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.51 (dd, *J*=8,5,

0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, $J=7,6, 1,1$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-аминотиридин-2-ил)фалазин-1(2H)-он

Согласно Схеме 9: к перемешиваемой суспензии 6-(3-метокси-2-метилфенил)-2-(5-нитропиридин-2-ил)фалазин-1(2H)-она (750 мг; 2,08 ммоль; 1,0 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли дигидрат SnCl₂ (2,34 г; 10,38 ммоль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После того как посредством ТСХ было показано, что произошло полное превращение, pH реакционной смеси доводили до значения 12 посредством добавления водного раствора NaOH и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли DCM (200 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (3×200 мл), органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (смесь DCM/MeOH от 100:0 до 95:5) дала указанное в заголовке соединение (509 мг; 1,55 ммоль; 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.50 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8.36-8.28 (m, 1H), 7.94 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7.88 (dd, $J=2,8, 0,6$ Гц, 1H), 7.83 (dd, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7.31 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.22 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.08 (ddd, $J=7,9, 6,0, 2,0$ Гц, 2H), 6.93 (dd, $J=7,7, 1,1$ Гц, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

трет-Бутил-(S)-(1-((6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофалазин-2(1H)-ил)-тиридин-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат

Согласно Схеме 9: в раствор 2-(5-аминопиридин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фалазин-1(2H)-она (100 мг; 0,28 ммоль; 1,0 экв.), (трет-бутоксикарбонил)-*l*-валина (91 мг; 0,42 ммоль; 1,5 экв.), DMAP (4-диметиламинопиридин) (17 мг; 0,14 ммоль; 0,5 экв.) и DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин) (0,15 мл; 0,84 ммоль; 3,0 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли HATU (гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурия) (127 мг; 0,34 ммоль; 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Поскольку посредством ТСХ было показано, что полного превращения не произошло, добавляли дополнительную аликвоту HATU (62 мг; 0,17 ммоль; 0,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 72 часов при 50°C. Растворители удаляли при пониженном давлении, остаток помещали в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (смесь DCM/MeOH, 95:5) дала указанное в заголовке соединение (95 мг; 0,17 ммоль; 61%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 10.45 (s, 1H), 8.79 (dd, $J=2,7$, 0,6 Гц, 1H), 8.57 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8.39-8.31 (m, 1H), 8.26 (dd, $J=8,7$, 2,7 Гц, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.86 (dd, $J=8,2$, 1,7 Гц, 1H), 7.63 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7.32 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.08 (dd, $J=8,3$, 1,1 Гц, 1H), 7.01 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6.93 (dd, $J=7,9$, 1,1 Гц, 1H), 3.98 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 1.39 (d, $J=19,8$ Гц, 9H), 0.94 (dd, $J=6,7$, 2,4 Гц, 6H).

Гидрохлорид (S)-2-амино-N-(6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)пиримидин-3-ил)-3-метилбутанамид

В раствор *трет*-бутил-(S)-1-((6-(6-(3-метокси-2-метилфенил)-1-оксофталазин-2(1H)-ил)пиримидин-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (90 мг; 0,162 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М; 0,41 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. После того как посредством ТСХ было показано, что произошло полное превращение, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (49 мг; 0,10 ммоль; 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z составляет 458,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT составляет 3,65 мин; ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 11.44 (s, 1H), 8.89 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5,4$ Гц, 3H), 8.35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8.30 (dd, $J=8,6$, 2,6 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.32 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.04 (t, $J=6,5$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 13: 6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-((2-метокси-2-метилпропил)-амино)пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он (конечное соединение 1-110)

6-(3-Метокси-2-метилфенил)-2-(5-((2-метокси-2-метилпропил)амино)-пиримидин-2-ил)фталазин-1(2H)-он

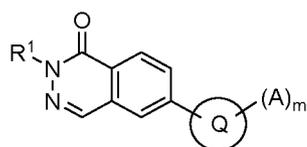
Согласно Схеме 10: к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 12,0 мг; 0,302 ммоль) в безводном THF (1 мл) по каплям добавляли раствор 2-(5-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)пиримидин-2-ил)-6-(3-метокси-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-она (100 мг; 0,231 ммоль) (полученного согласно Схеме 8) в безводном DMF (2 мл) при 0°C. Через 10 минут добавляли раствор метилйодида (43 мг; 0,30 ммоль) в безводном THF (1 мл) и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота при медленном нагревании до комнатной температуры. Через 19 часов реакционную смесь гасили MeOH (0,3 мл). После перемешивания в течение дополнительных 30 минут при комнатной температуре смесь распределяли между EtOAc (24 мл) и водой (4 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (1×4 мл) и объединенные органические фазы сушили над

MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Проводили хроматографию на силикагеле (смесь DCM:MeOH 98:2) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг; 0,045 ммоль; 19%) в виде желтоватого твердого вещества.

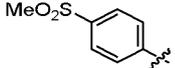
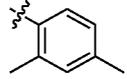
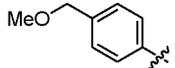
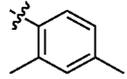
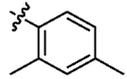
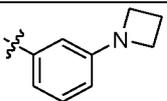
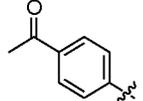
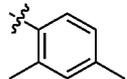
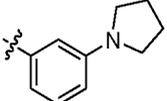
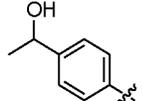
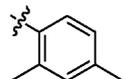
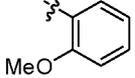
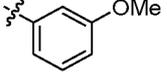
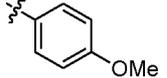
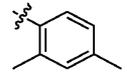
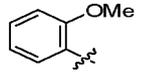
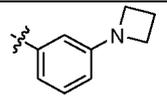
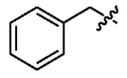
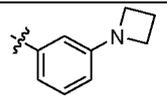
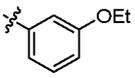
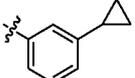
ЖХ/МС: *m/z* составляет 446,3 [M+H]⁺, RT составляет 4,08 мин; ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8.52 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.28 (d, *J*=0,7 Гц, 1H), 7.74 (dd, *J*=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7.27 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 6.93 (dd, *J*=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, *J*=7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.33 (s, 6H).

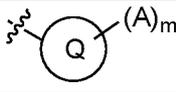
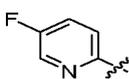
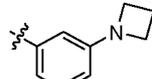
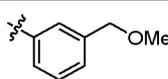
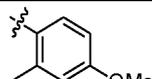
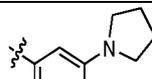
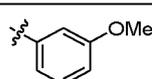
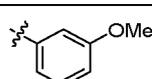
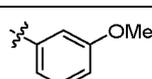
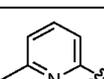
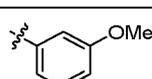
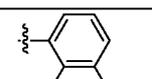
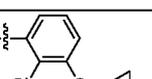
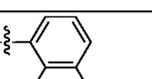
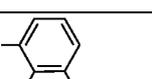
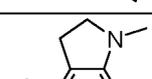
Соединения в следующей Таблице были синтезированы в соответствии с теми же способами, что и в предыдущих Примерах 1-12, которые указаны в колонке "№ примера". Соединения, отмеченные звездочкой, приведены в качестве примера в разделе "Примеры".

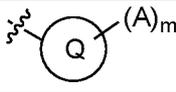
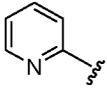
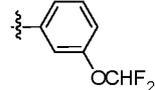
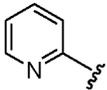
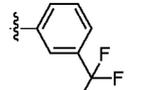
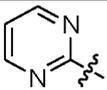
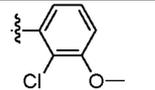
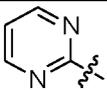
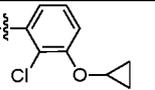
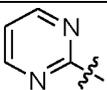
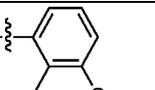
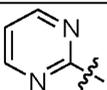
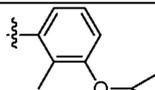
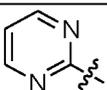
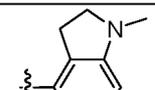
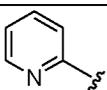
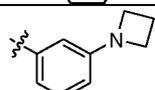
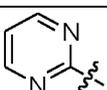
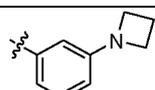
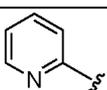
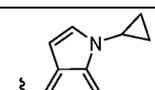
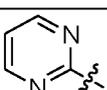
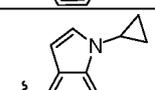
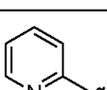
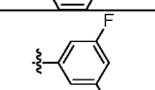
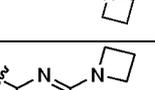
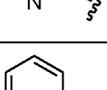
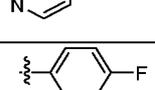
Таблица 1: соединения, полученные согласно Примерам

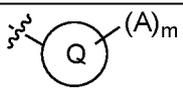
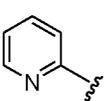
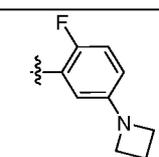
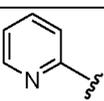
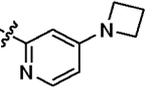
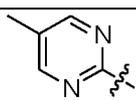
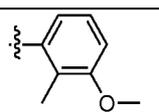
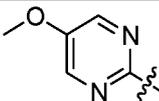
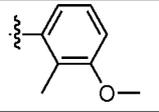
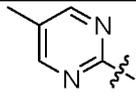
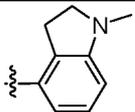
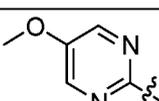
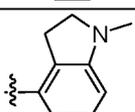
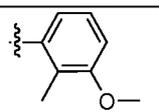
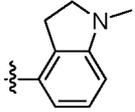
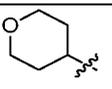
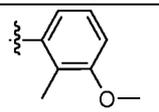
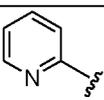
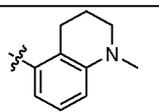
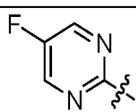
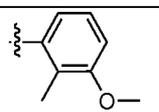
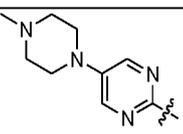
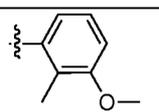
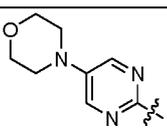
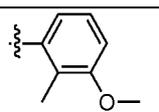
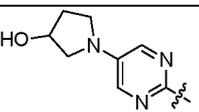
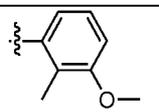


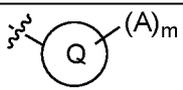
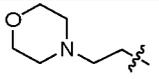
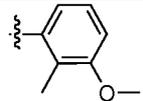
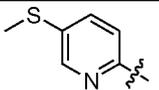
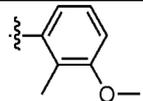
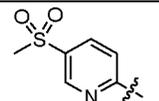
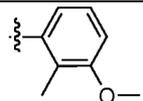
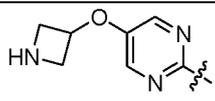
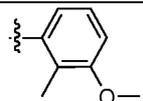
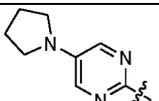
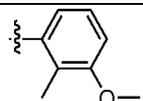
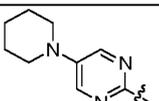
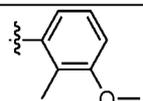
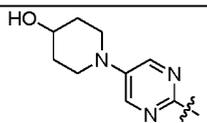
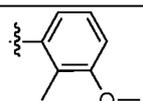
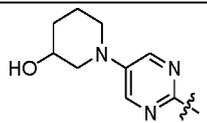
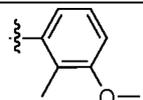
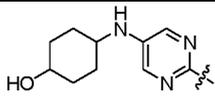
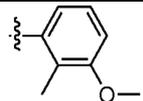
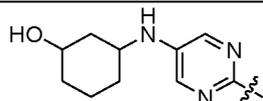
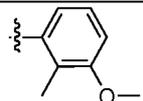
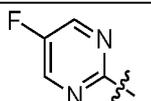
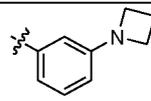
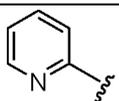
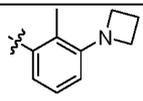
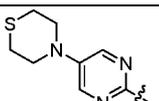
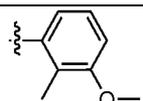
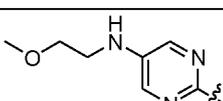
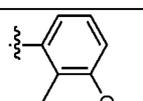
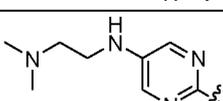
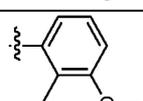
№ Соединения	№ Примера	R ¹	Q(A) _m
1-1	1*		
1-2	1		
1-3	1		
1-4	5*		
1-5	6*		
1-6	1		
1-7	1		

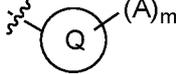
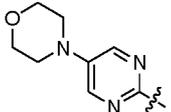
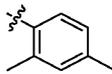
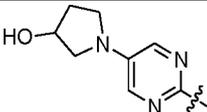
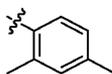
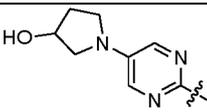
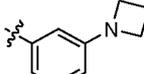
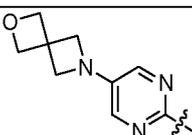
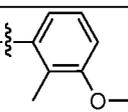
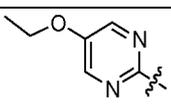
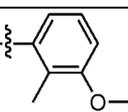
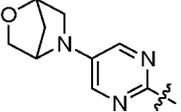
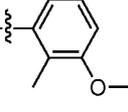
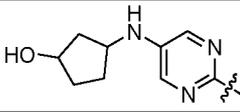
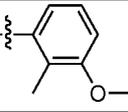
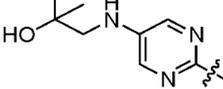
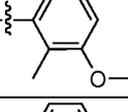
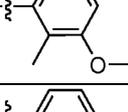
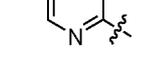
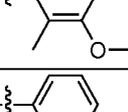
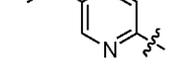
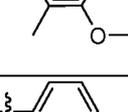
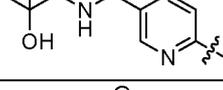
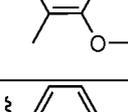
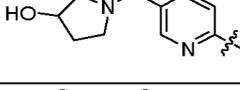
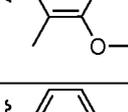
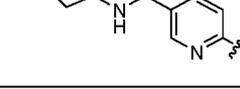
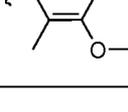
№ Соединения	№ Примера	R ¹	
1-8	7*		
1-9	7		
1-10	1		
1-11	8*		
1-12	7		
1-13	2*		
1-14	10*		
1-15	2		
1-16	2		
1-17	2		
1-18	2		
1-19	8		
1-20	8		
1-21	2		
1-22	4*		

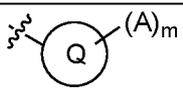
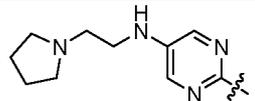
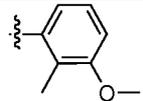
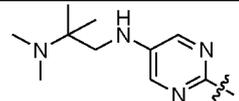
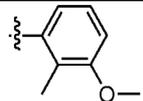
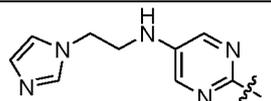
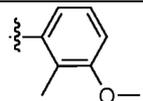
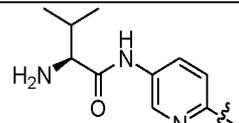
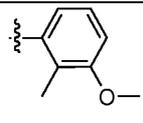
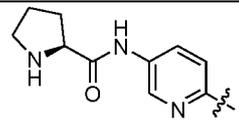
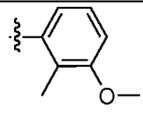
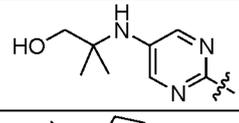
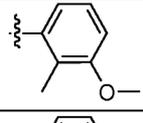
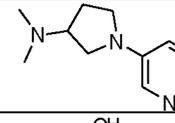
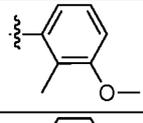
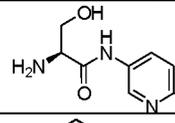
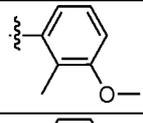
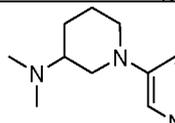
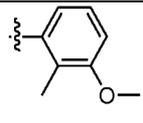
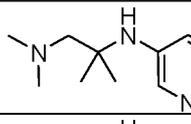
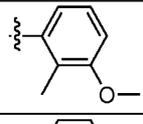
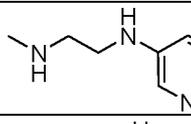
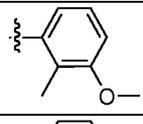
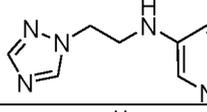
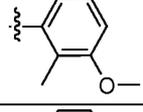
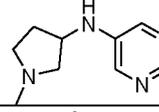
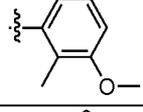
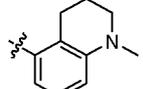
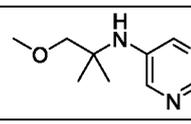
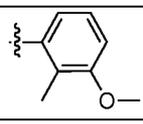
№ Соединения	№ Примера	R ¹	
1-23	4		
1-24	9*		
1-25	4		
1-26	4		
1-27	1		
1-28	1		
1-29	1		
1-30	4		
1-31	4		
1-32	4		
1-33	1		
1-34	1		
1-35	1		
1-36	1		
1-37	1		

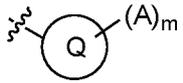
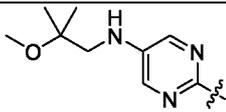
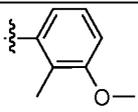
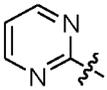
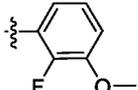
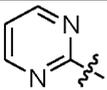
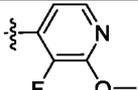
№ Соединения	№ Примера	R ¹	
1-38	1		
1-39	1		
1-40	1		
1-41	1		
1-42	1		
1-43	1		
1-44	1		
1-45	1		
1-46	1		
1-47	4		
1-48	1		
1-49	1		
1-50	3		
1-51	1		

№ Соединения	№ Примера	R ¹	
1-52	1		
1-53	3*		
1-54	1		
1-55	1		
1-56	1		
1-57	1		
1-58	1		
1-59	1		
1-60	2		
1-61	1		
1-62	1		
1-63	11		
1-64	11		
1-65	11		

№ Соединения	№ Примера	R ¹	
1-66	2		
1-67	1		
1-68	1		
1-69	11		
1-70	11		
1-71	11		
1-72	11		
1-73	11		
1-74	11		
1-75	11		
1-76	4		
1-77	1		
1-78	11		
1-79	11		
1-80	11		

№ Соединения	№ Примера	R ¹	
1-81	11		
1-82	11		
1-83	11		
1-84	11*		
1-85	11		
1-86	11		
1-87	11		
1-88	11		
1-89	11		
1-90	4		
1-91	1		
1-92	1		
1-93	1		
1-94	1		

№ Соединения	№ Примера	R ¹	
1-95	11		
1-96	11		
1-97	11		
1-98	12*		
1-99	12		
1-100	11		
1-101	11		
1-102	12		
1-103	11		
1-104	11		
1-105	11		
1-106	11		
1-107	11		
1-108	1		
1-109	13		

№ Соединения	№ Примера	R ¹	
1-110	13*		
1-111	1		
1-112	1		

Физико-химические данные

Температуры плавления:

Определение температуры плавления проводили на приборе Buchi B-540.

Метод СВЭЖХ-МС:

Данные СВЭЖХ-МС регистрировали на системе ACQUITY UPLC Waters при следующих условиях:

Метод 1:

Обращенно-фазовую ВЭЖХ проводили на картридже ВЕН-С₁₈ (1,7 мкм, 2,1×50 мм) от Waters со скоростью потока 0,8 мл/мин. Используемые условия градиента представляют собой: от 90% А (вода плюс 0,1% муравьиной кислоты), 10%В (АСN плюс 0,1% муравьиной кислоты) до 100% В за 1,3 мин, поддержание до 1,7 мин и уравнивание при начальных условиях на интервале от 1,8 мин до 2,0 мин. Объем вводимой пробы составлял 5 мкл. Использовали МС-детектор с ионизацией электроспреем (ES), работающий в режимах как положительной, так и отрицательной ионизации.

Метод ЖХ-МС:

Метод 2:

Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ЖХ-МС) проводили на ЖХ-МС системе, состоящей из насоса Dionex UltiMate 3000, автосамплера, отделения для колонок и детектора (Thermo Fisher Scientific, Dreieich, Germany) и квадрупольного масс-спектрометра с ионизацией ESI (MSQ Plus или ISQ EC, Thermo Fisher Scientific, Dreieich, Germany).

Обращенная фаза (С₁₈), полное сканирование (положительные и отрицательные ионы) 100-1000 m/z; элюенты: Н₂О плюс 0,1 муравьиной кислоты (А) и MeCN плюс 0,1 муравьиной кислоты (В): от 0 мин 5% В до 1 мин 5% В до 6,8 мин 100% В (линейный градиент от 5 до 100% В за 5,8 мин) до 8 мин 100% В (1,2 мин 100% В). Чистоту конечных

соединений определяли с помощью ЖХ-МС при использовании метода процентной доли площади на УФ-следе, регистрируемом при длине волны 254 нм.

Метод 3:

Данные ЖХ-МС регистрировали с помощью системы ЖХ/МСД (масс-селективный детектор) 1260 Infinity Agilent Technologies с детектором DAD (диодно-матричный детектор)\ELSD (испарительный детектор светорассеяния) Alltech 3300 и ЖХ/МСД масс-спектрометра Agilent G6120В при следующих условиях:

Обращенно-фазовую СВЭЖХ проводили на картридже Poroshell 120 SB-C₁₈ (2,7 мкм; 4,6×30 мм) с защитным СВЭЖХ картриджем Infinity Lab Poroshell 120 SB-C₁₈ (2,7 мкм, 4,6×5 мм) от Agilent со скоростью потока 3 мл/мин и при температуре 60°C. Используемые условия градиента представляют собой: от 1% А (ACN:вода (99:1%) плюс 0,1% муравьиной кислоты), 99 % В (вода плюс 0,1% муравьиной кислоты) до 100% А за 1,5 мин, поддержание до 2,2 мин и уравнивание при начальных условиях на 2,21 мин. Объем вводимой пробы составлял 0,5 мкл. Использовали МС-детектор с ионизацией ES, работающий в режимах как положительной, так и отрицательной ионизации.

ЯМР:

Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker 300 МГц, спектрометре Bruker Avance I 500 (500 МГц) или спектрометре Varian Unity Plus 400 МГц. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м.д., единицы δ). Схемы расщепления описывают наблюдаемые мультиплетности и обозначены как s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квадруплет), m (мультиплет), br (уширенный). Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) приведены в герцах (Гц).

Таблица 2: физико-химические данные. (RT означает время удерживания в минутах; [МН]⁺ означает массу протонированной молекулы соединения (свободного основания); н/о - не определено).

№ соединения	RT (мин)	[МН] ⁺	Метод МС	¹ H-ЯМР
1-1	1,20	279	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.47 (1H, s), 8.30 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.18 (3H, q), 4.16 (2H, q), 2.34 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.31 (3H, t).
1-2	1,27	293	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.44 (1H, s), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.63 (1H, d), 6.99 (2H, s), 4.16 (2H, q), 2.29 (3H, s), 1.93 (6H, s), 1.31 (3H, t).

1-3	1,05	281	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.49 (1H, s), 8.32 (2H, d), 8.18 (1H, d), 7.50-7.37 (3H, m), 7.05 (1H, d), 4.19 (2H, q), 3.86 (3H, s), 1.31 (3H, t).
1-4	1,27	345	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (1H, d), 8.32 (1H, s), 7.83-7.77 (2H, m), 7.56-7.41 (2H, m), 7.33-7.26 (3H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.36 (3H, s).
1-5	1,29	361	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.61 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.72-7.53 (4H, m), 7.25-7.15 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.27 (3H, s).
1-6	1,00	294	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.50 (1H, s), 8.31-8.15 (2H, m), 7.35 (1H, t), 7.07 (2H, d), 6.83 (1H, d), 4.16 (2H, q), 2.99 (6H, s), 1.31 (3H, t).
1-7	1,13	295	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.49 (1H, s), 8.32-8.17 (3H, m), 7.46-7.36 (3H, m), 7.02 (1H, d), 4.22-4.10 (4H, m), 1.39-1.29 (6H, m).
1-8	1,17	405	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.68 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.10-7.90 (6H, m), 7.25-7.15 (3H, m), 3.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.27 (3H, s).
1-9	1,27	370	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.60 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.02-7.99 (1H, m), 7.91-7.69 (1H, m), 7.66-7.60 (2H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.25-7.15 (3H, m), 4.50 (2H, s), 3.34 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.27 (3H, s).
1-10	1,10	328	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.64 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.08-7.88 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.56-7.52 (1H, m), 7.26-7.16 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.27 (3H, s).
1-11	1,11	306	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.50 (1H, s), 8.31-8.12 (3H, m), 7.40 (2H, q), 7.15 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.45 (1H, d), 4.19 (2H, d), 3.89 (4H, t), 1.36 (3H, t), 1.08 (1H, t).
1-12	1,25	369	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.68-8.66 (1H, m), 8.41-8.37 (1H, m), 8.12-7.86 (6H, m), 7.25-7.21 (3H, m), 2.65-2.64 (3H, m), 2.35-2.27 (6H, m).
1-13	1,17	329	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.49 (1H, s), 8.31-8.14 (4H, m), 7.35 (1H, t), 7.02 (1H, d), 6.89 (1H, s), 6.63 (1H, d), 4.19 (3H, q), 1.99 (5H, s), 1.31 (4H, t).
1-14	1,16	371	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.54 (1H, d), 8.30 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.66 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.19-7.12 (3H, m), 4.98 (1H, brs), 2.40 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.88-1.87 (1H, m), 1.55 (3H, d).
1-15	0,94	331	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.72 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.96-7.78 (3H, m), 7.49-7.32 (3H, m), 7.17-7.01 (2H, m), 3.87 (3H, s).

1-16	0,94	331	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.72 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.99-7.79 (3H, m), 7.52-7.21 (4H, m), 7.03 (1H, d), 3.87 (3H, s).
1-17	0,93	330	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.72 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.97-7.79 (3H, m), 7.68 (2H, d), 7.39 (1H, m), 7.07 (2H, d), 3.91 (3H, s).
1-18	1,10	328	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.79-8.71 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.35 (1H, s), 7.93-7.86 (2H, m), 7.84-7.76 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.22-7.10 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.28 (3H, s).
1-19	1,15	384	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.54 (1H, s), 8.33-8.28 (2H, m), 8.17 (1H, d), 7.50-7.07 (6H, m), 6.81 (1H, s), 6.53 (1H, d), 3.93-3.88 (4H, m), 3.74 (3H, s), 2.37-2.33 (2H, m).
1-20	1,27	368	Метод 1	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.52-8.14 (4H, m), 7.33-7.28 (6H, m), 7.09 (1H, d), 6.78 (1H, s), 6.51 (1H, d), 5.35 (2H, s), 3.91-3.86 (4H, m), 2.37-2.31 (2H, m).
1-21	1,04	345	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.76-8.67 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.08-8.01 (1H, m), 7.97-7.86 (2H, m), 7.85-7.78 (1H, m), 7.50-7.34 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.26-7.20 (1H, m), 7.05-6.96 (1H, m), 4.15 (2H, q), 1.49 (3H, t).
1-22	1,09	341	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.76-8.69 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.09-8.01 (1H, m), 7.98-7.79 (3H, m), 7.53-7.35 (4H, m), 7.20-7.13 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.10-1.02 (2H, m), 0.85-0.77 (2H, m).
1-23	1,00	315	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.72 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.40 (1H, s), 7.97-7.88 (1H, m), 7.87-7.77 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.43-7.29 (5H, m), 2.32 (3H, s).
1-24	1,05	373	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.59-8.50 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.09-8.02 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.87-7.80 (1H, m), 7.67-7.58 (1H, m), 7.41-7.33 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.59-6.53 (1H, m), 3.99 (4H, t), 2.45 (2H, q).
1-25	0,85	345	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.76-8.70 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 8.01-7.97 (1H, m), 7.97-7.88 (1H, m), 7.87-7.81 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.68-7.62 (1H, m), 7.54 (1H, t), 7.48-7.42 (1H, m), 7.42-7.36 (1H, m), 4.59 (2H, s), 3.49 (3H, s).
1-26	0,96	345	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.76-8.69 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.39 (1H, s), 7.96-7.87 (1H, m), 7.87-7.76 (2H, m), 7.72-7.67 (1H, m), 7.43-7.35 (2H, m), 6.92-6.84 (2H, m), 3.89 (3H, s), 2.33 (3H, s).

1-27	1,16	370	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.75-8.70 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.11-8.04 (1H, m), 7.99-7.79 (3H, m), 7.43-7.34 (3H, m), 6.99 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.72-6.65 (1H, m), 3.45-3.36 (4H, m), 2.12-2.03 (4H, m).
1-28	1,08	329	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.75-8.69 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.38 (1H, s), 7.97-7.88 (1H, m), 7.86-7.80 (1H, m), 7.66 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.43-7.36 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.22-7.14 (2H, m), 2.06 (6H, s).
1-29	1,02	348	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.57 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.00-7.93 (1H, m), 7.72-7.63 (1H, m), 7.55-7.39 (2H, m), 7.35-7.13 (2H, m), 7.07-6.97 (1H, m), 3.93 (3H, s).
1-30	1,00	344	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.57-8.54 (2H, m), 8.03 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.47-7.42 (1H, m), 7.30-7.20 (2H, m), 7.02-7.00 (1H, m), 3.91 (3H, s), 2.47 (3H, s).
1-31	0,86	331	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.97 (2H, d), 8.57 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.47-7.41 (2H, m), 7.30-7.21 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 3.91 (3H, s).
1-32	0,99	344	Метод 1	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 8.54 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.81-7.76 (1H, m), 7.30-7.21 (3H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 3.90 (3H, s).
1-33	4,11	364,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.70 (ddd, <i>J</i> =4,8, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.55 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.01 (ddd, <i>J</i> =14,1, 8,0, 1,4 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H).
1-34	4,53	390,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.70 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.54 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.01 (dd, <i>J</i> =7,5, 1,6 Гц, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 0.89 (dddd, <i>J</i> =10,7, 5,0, 2,6, 1,3 Гц, 4H).
1-35	4,30	344,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.70 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.53 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.89 (ddd, <i>J</i> =8,2, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.81 (dt, <i>J</i> =8,1, 1,0 Гц, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.91 (ddd, <i>J</i> =19,2, 8,0, 1,1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
1-36	4,71	370,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.71 (ddd, <i>J</i> =4,8, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 8.53 (dt, <i>J</i> =8,0, 0,7 Гц, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.90 (ddd, <i>J</i> =8,1, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> =8,1, 1,0 Гц, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 6.91 (dd, <i>J</i> =7,4, 1,4 Гц, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 0.90-0.77 (m, 4H).

1-37	3,84	355,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.71-8.63 (m, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (ddd, <i>J</i> =8,9, 7,1, 1,8 Гц, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.34 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 3.34 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2.81 (s, 3H).
1-38	4,23	366,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.69 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 8.56 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,8 Гц, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.80 (dt, <i>J</i> =8,0, 1,0 Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45 (ddd, <i>J</i> =2,4, 1,8, 0,6 Гц, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7.22 (dddd, <i>J</i> =7,0, 2,4, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 6.61 (t, <i>J</i> _{C,F} =73,5 Гц, 1H).
1-39	4,35	364,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.72 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.59 (dt, <i>J</i> =8,3, 0,7 Гц, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,8 Гц, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> =1,8, 0,6 Гц, 1H), 7.92 (ddd, <i>J</i> =8,1, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.39 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 2.00 (t, <i>J</i> _{C,F} =18,2 Гц, 3H).
1-40	3,82	365,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.96 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 8.57 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =8,3, 7,6 Гц, 1H), 7.02 (ddd, <i>J</i> =14,3, 8,0, 1,4 Гц, 2H), 3.98 (s, 3H).
1-41	4,27	391,0	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.96 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 8.56 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> =8,3, 7,5 Гц, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> =7,5, 1,6 Гц, 1H), 3.88 (tt, <i>J</i> =5,9, 2,9 Гц, 1H), 0.89 (dddt, <i>J</i> =11,6, 4,8, 2,4, 1,3 Гц, 4H).
1-42	4,03	345,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.95 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.91 (ddd, <i>J</i> =18,5, 8,0, 1,1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
1-43	4,46	371,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.96 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 8.54 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.91 (dd, <i>J</i> =7,4, 1,5 Гц, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 0.83 (dddd, <i>J</i> =6,8, 4,4, 2,4, 1,1 Гц, 4H).

1-44	3,51	356,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.95 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8.54 (dt, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.33 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7.89 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.79 (dd, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.41 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.82 (dd, J=7,7, 0,9 Гц, 1H), 6.58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3.34 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3.05 (t, J=8,1 Гц, 2H), 2.81 (s, 3H).
1-45	4,00	355,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.69 (ddd, J=4,8, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.40 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8.02 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7.91 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7.88 (ddd, J=8,1, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.80 (dt, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.03 (ddd, J=7,7, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 6.69 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6.53 (ddd, J=8,1, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 3.96 (t, J=7,2 Гц, 4H), 2.41 (tt, J=7,7, 6,8 Гц, 2H).
1-46	3,69	356,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.95 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8.54 (dt, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 8.37 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8.02 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 7.41 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7.03 (ddd, J=7,6, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 6.69 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6.53 (ddd, J=8,0, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 3.96 (t, J=7,2 Гц, 4H), 2.41 (tt, J=7,7, 6,8 Гц, 2H).
1-47	4,62	379,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.74-8.68 (m, 1H), 8.62-8.55 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 8.03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.90 (ddd, J=8,1, 7,3, 1,9 Гц, 1H), 7.83 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.68 (dt, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.30 (dd, J=7,3, 0,9 Гц, 1H), 7.26 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6.60 (dd, J=3,3, 0,9 Гц, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H).
1-48	4,23	380,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.96 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8.62-8.55 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 8.02 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.68 (dt, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7.41 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=8,2, 7,3 Гц, 1H), 7.30 (dd, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6.60 (dd, J=3,3, 0,9 Гц, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H).
1-49	4,51	373,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.69 (ddd, J=4,8, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 8.53 (dt, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.40 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7.98 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.79 (dt, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7.36 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6.71 (ddd, J=9,6, 2,3, 1,5 Гц, 1H), 6.43 (t, J=1,8 Гц, 1H), 6.19 (dt, J=10,7, 2,2 Гц, 1H), 3.96 (t, J=7,3 Гц, 4H), 2.43 (tt, J=7,8, 6,9 Гц, 2H).
1-50	2,50	357,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.88-8.78 (m, 2H), 8.72-8.66 (m, 1H), 8.55 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7.89 (ddd, J=8,1, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.80 (dt, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7.36 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6.17 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4.23 (s, 4H), 2.66-2.40 (m, 2H).

1-51	4,43	373,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.66 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.53-8.46 (m, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,8 Гц, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.77 (dt, <i>J</i> =8,1, 1,0 Гц, 1H), 7.33 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> =12,0, 8,3 Гц, 1H), 6.95 (ddd, <i>J</i> =8,3, 4,2, 2,3 Гц, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,3 Гц, 1H), 4.04 (td, <i>J</i> =7,3, 2,2 Гц, 4H), 2.37 (tt, <i>J</i> =7,7, 6,9 Гц, 2H).
1-52	4,07	373,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.69 (ddd, <i>J</i> =5,0, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.54 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 7.97 (dt, <i>J</i> =8,3, 1,6 Гц, 1H), 7.92 (t, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7.88 (ddd, <i>J</i> =8,2, 7,4, 2,0 Гц, 1H), 7.80 (dt, <i>J</i> =8,2, 1,0 Гц, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> =10,3, 8,7 Гц, 1H), 6.51-6.44 (m, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> =7,2 Гц, 4H), 2.39 (tt, <i>J</i> =7,6, 6,8 Гц, 2H).
1-53	3,99	356,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.70 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.59-8.55 (m, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> =5,3, 0,8 Гц, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Гц, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.90 (ddd, <i>J</i> =8,1, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.79 (dt, <i>J</i> =8,0, 1,0 Гц, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> =7,5, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =5,3, 1,6 Гц, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,8 Гц, 1H), 4.15 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 4H), 2.46 (tt, <i>J</i> =8,2, 7,0 Гц, 2H).
1-54	4,20	359,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.75 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 2H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,1 Гц, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,1 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 3H), 2.13 (s, 3H).
1-55	4,27	375,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.56 (s, 2H), 8.55-8.51 (m, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
1-56	3,71	370,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.75 (d, <i>J</i> =0,9 Гц, 2H), 8.53 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> =7,7, 0,9 Гц, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 3.35 (t, <i>J</i> =8,1 Гц, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 3H).
1-57	3,8	386,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.56 (s, 2H), 8.53 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Гц, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,5 Гц, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.36 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2.83 (s, 3H).

1-58	4,59	362,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.50 (ddd, <i>J</i> =4,7, 1,5, 0,9 Гц, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,6 Гц, 1H), 7.65 (ddd, <i>J</i> =9,0, 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7.47 (ddd, <i>J</i> =8,3, 4,7, 3,8 Гц, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
1-59	4,45	373,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.58 (dt, <i>J</i> =8,3, 0,7 Гц, 1H), 8.51 (ddd, <i>J</i> =4,7, 1,4, 0,8 Гц, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.66 (ddd, <i>J</i> =8,9, 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7.48 (ddd, <i>J</i> =8,3, 4,7, 3,7 Гц, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> =8,2, 1,0 Гц, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8,2, 7,2 Гц, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> =7,2, 1,0 Гц, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =3,2 Гц, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> =3,2, 0,9 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H).
1-60	4,74	351,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.47 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (td, <i>J</i> =12,1, 2,0 Гц, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (ddd, <i>J</i> =12,4, 4,0, 1,8 Гц, 2H).
1-61	4,10	369,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.70 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,8 Гц, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.89 (ddd, <i>J</i> =8,1, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 3.29 (t, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60 (t, <i>J</i> =6,3 Гц, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H).
1-62	4,30	363,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.79 (s, 2H), 8.54 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,6 Гц, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
1-63	3,35	443,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.54-8.51 (m, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,9 Гц, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.91 (ddd, <i>J</i> =16,2, 8,0, 1,1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 4H), 2.66-2.61 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
1-64	4,13	430,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.51 (dd, <i>J</i> =8,1, 0,7 Гц, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,2 Гц, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.92-3.89 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).

1-65	3,85	430,1	Метод 2	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.53 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.33 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Гц, 1H), 7.32 (ddd, <i>J</i> =8,3, 7,6, 0,7 Гц, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,1 Гц, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> =3,9 Гц, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (dt, <i>J</i> =8,7, 4,4 Гц, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H).
1-66	3,28	380,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.44 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,8 Гц, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,2 Гц, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> =6,9 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 4H), 2.85 (t, <i>J</i> =6,9 Гц, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> =4,6 Гц, 4H), 2.12 (s, 3H).
1-67	4,75	390,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.55 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Гц, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
1-68	4,38	422,0	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 9.19 (d, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 8.52 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.41-8.35 (m, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> =8,5, 0,7 Гц, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,5 Гц, 1H), 7.26 (ddd, <i>J</i> =8,3, 7,6, 0,7 Гц, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,1 Гц, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
1-69	3,42	416,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.95 (p, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.59 (q, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H).
1-70	4,52	414,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,8 Гц, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 4H).
1-71	4,75	428,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.78-1.73 (m, 4H), 1.69-1.65 (m, 2H).

1-72	3,91	444,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (dd, <i>J</i> =8,1, 0,7 Гц, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,8, 1,1 Гц, 1H), 3.98 (td, <i>J</i> =8,2, 4,0 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (dt, <i>J</i> =13,1, 4,8 Гц, 2H), 3.16 (ddd, <i>J</i> =12,6, 9,1, 3,4 Гц, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.75 (dtd, <i>J</i> =12,8, 8,7, 3,9 Гц, 2H), 1.63-1.61 (m, 1H).
1-73	3,98	444,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,0 Гц, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.17 (ddd, <i>J</i> =11,8, 8,4, 3,0 Гц, 1H), 3.11 (dd, <i>J</i> =12,1, 7,4 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (dp, <i>J</i> =10,0, 3,7 Гц, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63 (dd, <i>J</i> =16,9, 8,5 Гц, 1H).
1-74	4,01	458,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 1.76 (dtd, <i>J</i> =13,4, 9,8, 5,1 Гц, 4H), 1.59 (s, 1H), 1.46 (s, 1H).
1-75	4,0	458,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =19,9 Гц, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (dd, <i>J</i> =10,5, 4,0 Гц, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.27 (dd, <i>J</i> =10,5, 7,9 Гц, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> =12,8 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.91 (d, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> =16,9 Гц, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H).
1-76	4,1	374,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.79 (s, 2H), 8.54 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,8 Гц, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7.03 (ddd, <i>J</i> =7,6, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 6.54 (ddd, <i>J</i> =8,1, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> =7,2 Гц, 4H), 2.43 (tt, <i>J</i> =7,7, 6,9 Гц, 2H).
1-77	3,45	369,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.70 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8.52 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.89 (ddd, <i>J</i> =8,1, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> =7,4, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> =7,4, 1,2 Гц, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,2 Гц, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> =7,2 Гц, 4H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

1-78	4,52	446,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Гц, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).
1-79	4,06	418,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (dd, <i>J</i> =5,6, 4,6 Гц, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (q, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H).
1-80	3,30	431,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.65 (dd, <i>J</i> =6,5, 5,0 Гц, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).
1-81	4,38	414,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.55-8.49 (m, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 4H), 3.34-3.29 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
1-82	4,10	414,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.51 (dt, <i>J</i> =8,1, 0,7 Гц, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7.15 (dq, <i>J</i> =1,3, 0,7 Гц, 1H), 7.12 (ddt, <i>J</i> =7,8, 1,9, 0,7 Гц, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.47 (ddd, <i>J</i> =9,1, 8,1, 3,5 Гц, 1H), 3.37 (dt, <i>J</i> =10,5, 1,6 Гц, 1H), 2.57 (d, <i>J</i> =3,1 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 2H).
1-83	3,54	441,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (dt, <i>J</i> =8,3, 0,7 Гц, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.00 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =1,8, 0,6 Гц, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7.03 (ddd, <i>J</i> =7,7, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 6.53 (ddd, <i>J</i> =8,0, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> =7,2 Гц, 4H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.49 (td, <i>J</i> =8,8, 3,3 Гц, 1H), 3.38 (dt, <i>J</i> =10,5, 1,6 Гц, 1H), 2.42 (tt, <i>J</i> =7,7, 6,8 Гц, 2H), 2.27-2.11 (m, 3H).
1-84	4,0	442,0	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.51 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 4.88 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

1-85	4,52	389,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.54 (s, 2H), 8.53 (dt, <i>J</i> =8,1, 0,7 Гц, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,0 Гц, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> =6,9 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.51 (t, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H).
1-86	4,04	422,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (dd, <i>J</i> =9,1, 1,6 Гц, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> =9,1 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> =1,9 Гц, 2H).
1-87	3,88	444,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.51 (dt, <i>J</i> =5,6, 2,8 Гц, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> =2,9 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.39 (dq, <i>J</i> =14,7, 7,4 Гц, 1H), 2.22 (dd, <i>J</i> =13,4, 5,9 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (dddd, <i>J</i> =14,1, 9,0, 5,3, 3,6 Гц, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H).
1-88	3,94	432,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> =5,9 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (d, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.36 (s, 6H).
1-89	4,46	419,0	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.49 (s, 2H), 8.13 (dd, <i>J</i> =1,5, 0,7 Гц, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 0,7 Гц, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,5 Гц, 1H), 7.24 (ddd, <i>J</i> =8,3, 7,6, 0,6 Гц, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
1-90	4,59	378,9	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.88 (s, 2H), 8.54 (dt, <i>J</i> =8,1, 0,7 Гц, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
1-91	3,90	421,0	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 9.26 (dd, <i>J</i> =2,4, 0,9 Гц, 1H), 8.54 (dt, <i>J</i> =8,3, 0,7 Гц, 1H), 8.49-8.42 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 8.08 (dt, <i>J</i> =8,5, 0,9 Гц, 1H), 7.81 (dt, <i>J</i> =8,2, 1,3 Гц, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,2 Гц, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,2 Гц, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 3.21 (t, <i>J</i> =1,2 Гц, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).

1-92	3,93	459,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 9.01 (dd, <i>J</i> =2,5, 0,8 Гц, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,8 Гц, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,4 Гц, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> =8,4, 0,8 Гц, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.94 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).
1-93	3,77	457,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.86 (dd, <i>J</i> =22,5, 2,3 Гц, 1H), 8.53 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (ddd, <i>J</i> =10,4, 8,3, 2,3 Гц, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =57,0 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 1H), 2.24 (dd, <i>J</i> =29,5, 3,2 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (ddd, <i>J</i> =8,7, 6,0, 3,5 Гц, 2H).
1-94	3,91	471,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.98 (dd, <i>J</i> =2,4, 0,8 Гц, 1H), 8.52 (dt, <i>J</i> =8,2, 0,7 Гц, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,4 Гц, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8,4, 0,8 Гц, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =1,7, 0,6 Гц, 1H), 7.28 (ddd, <i>J</i> =8,4, 7,7, 0,8 Гц, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 4.69 (q, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> =3,0 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.41 (dq, <i>J</i> =14,4, 7,5 Гц, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (dt, <i>J</i> =9,0, 5,7 Гц, 1H), 1.83 (ddd, <i>J</i> =13,8, 7,9, 6,0 Гц, 1H), 1.71 (dddd, <i>J</i> =13,5, 8,1, 6,6, 3,4, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> =3,8 Гц, 1H).
1-95	3,42	457,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8.34-8.19 (m, 3H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 7.36-7.21 (m, 1H), 7.00-6.84 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (q, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.87 (q, <i>J</i> =3,4 Гц, 4H).
1-96	3,45	459,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,2 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,1 Гц, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (d, <i>J</i> =4,5 Гц, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.16 (s, 6H).
1-97	3,36	454,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.51 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (q, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H).

1-98	3,65	458,2	Метод 2	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.44 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> =2,7 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 3H), 8.35 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,6 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (q, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.04 (t, <i>J</i> =6,5 Гц, 6H).
1-99	3,61	456,1	Метод 2	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.57 (s, 1H), 10.19-10.07 (m, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> =2,7 Гц, 1H), 8.78 (dd, <i>J</i> =11,1, 5,5 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,7 Гц, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.23 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H).
1-100	4,01	432,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.50 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).
1-101	3,44	457,2	Метод 2	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,0 Гц, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.10 (q, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (dd, <i>J</i> =9,7, 7,1 Гц, 1H), 3.55 (td, <i>J</i> =9,2, 2,4 Гц, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.23 (s, 7H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (dq, <i>J</i> =11,9, 9,2 Гц, 1H).
1-102	3,43	446,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 9.87 (s, 0.75H), 9.64 (s, 0.25H), 8.72 (d, <i>J</i> =2,7 Гц, 0.75H), 8.67 (dd, <i>J</i> =5,3, 2,7 Гц, 0.25H), 8.60 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 0.25H), 8.52 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 0.75H), 8.42 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,7 Гц, 0.75H), 8.36 (s, 0.75H), 8.06 (dt, <i>J</i> =9,0, 3,2 Гц, 0.25H), 7.91 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 0.25H), 7.77 (dd, <i>J</i> =9,5, 2,1 Гц, 1.5H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =7,8, 1,4 Гц, 0.25H), 7.31-7.19 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 0.75H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,8, 4,0 Гц, 1.25H), 6.33 (s, 0.25H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 3H), 3.84 (dq, <i>J</i> =10,2, 4,9 Гц, 1H), 3.64 (t, <i>J</i> =5,1 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (b.s, 3H).

1-103	3,52	471,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.51 (dd, <i>J</i> =8,0, 0,7 Гц, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.71 (dtt, <i>J</i> =12,6, 3,3, 1,5 Гц, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.48 (tt, <i>J</i> =10,7, 3,8 Гц, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (dd, <i>J</i> =12,2, 4,0 Гц, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.44 (tdd, <i>J</i> =12,6, 11,1, 3,9 Гц, 1H).
1-104	3,50	459,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).
1-105	3,38	417,1	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> =5,9 Гц, 4H), 6.96-6.89 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (t, <i>J</i> =6,6 Гц, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (t, <i>J</i> =6,5 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H).
1-106	3,72	455,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.50 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =0,7 Гц, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 5.02 (t, <i>J</i> =6,1 Гц, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (q, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H).
1-107	3,30	443,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,1 Гц, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 4.06 (tq, <i>J</i> =8,0, 3,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (td, <i>J</i> =9,1, 8,4, 3,6 Гц, 1H), 2.72 (dd, <i>J</i> =9,8, 2,7 Гц, 1H), 2.65 (dd, <i>J</i> =9,9, 6,0 Гц, 1H), 2.46-2.32 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H).
1-108	3,73	370,2	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.96 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 8.52 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Гц, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.58 (dd, <i>J</i> =7,5, 1,1 Гц, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60 (t, <i>J</i> =6,4 Гц, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H).
1-109	4,51	446,3	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.53 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,7 Гц, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,1 Гц, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.39 (s, 6H).

1-110	4,08	446,3	Метод 2	(500 МГц, CDCl ₃) δ: 8.52 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.28 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7.66 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6.93 (dd, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.33 (s, 6H).
1-111	1,10	349,0	Метод 3	-
1-112	1,21	350,1	Метод 3	-

ФАРМАКОЛОГИЯ

Соединения, предложенные в настоящем изобретении, являются отрицательными аллостерическими модуляторами рецептора mGlu7. Фактически, эти соединения, как ожидают, могут оказывать действие на рецептор mGlu7 благодаря своей способности блокировать функционирование рецептора после связывания с сайтом, который не является ортостерическим сайтом распознавания глутамата.

Некоторые соединения формулы (I) были протестированы в соответствии со следующими методами.

Пример А

Анализ mGlu7 на клетках НЕК, экспрессирующих человеческий mGlu7

Трансфекция и культура клеток

кДНК (комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту), кодирующую человеческий метаботропный глутаматный рецептор 7 подтипа (hmGlu7) (номер доступа NM_181874.2, браузер базы данных нуклеотидных последовательностей NCBI (Национальный центр биотехнологической информации)), субклонировали в экспрессионный вектор, содержащий также ген устойчивости к гигромицину. Параллельно, кДНК, кодирующую G-белок, позволяющий перенаправлять сигнал активации на внутриклеточный поток кальция, субклонировали в другой экспрессионный вектор, содержащий также ген устойчивости к пурамицину. Трансфекция обоих этих векторов в клетки НЕК293 (эмбриональные клетки почки человека) с помощью реагента PolyFect (Qiagen) согласно протоколу поставщика, обработка гигромицином и пурамицином позволили отобрать устойчивые к антибиотикам клетки, в которые была стабильно интегрирована одна или более чем одна копия плазмид. Положительные клеточные клоны, экспрессирующие hmGlu7, были идентифицированы в функциональном анализе при измерении изменения потоков кальция в ответ на глутамат и L-AP4 или известные ортостерические антагонисты рецептора mGlu7.

Клетки HEK-293, экспрессирующие hmGlu7, поддерживали в среде, содержащей DMEM (модифицированную по способу Дульбекко среду Игла), фетальную бычью сыворотку (10%), GlutaMax™ (2 мМ), пенициллин (100 ЕД/мл), стрептомицин (100 мкг/мл), генетицин (100 мкг/мл), гигромицин-В (40 мкг/мл) и пурамицин (1 мкг/мл), при 37°C с 5% CO₂ во влажной атмосфере.

Флуоресцентный клеточный анализ мобилизации Ca²⁺

Клетки mGlu7 HEK-293 человека за 24 часа до проведения флуоресцентного клеточного анализа мобилизации кальция с помощью FLIPR³⁸⁴ (спектрофотометр для чтения планшетов для визуализации флуоресценции) (Molecular Device, Sunnyvale, CA, USA) высевали в 384-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном, покрытые поли-L-орнитином, при плотности 25000 клеток/лунка в среду DMEM без глутамина/глутамата, содержащую фетальную бычью сыворотку (10%), пенициллин (100 ЕД/мл), стрептомицин (100 мкг/мл) и доксициклин (1 мкг/мл), при 37°C с 5% CO₂ во влажной атмосфере.

В день проведения анализа среду аспирировали и клетки загружали 3 мкМ раствором Fluo4-AM (LuBioScience, Lucerne, Switzerland) в 0,03% плюроновой кислоте. Через 1 час при 37°C/5% CO₂ неинкорпорированный краситель удаляли посредством промывания планшета с клетками буфером для анализа. Все анализы проводили в буферном растворе с pH 7,4, содержащем 20 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), 143 мМ NaCl, 6 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1 мМ CaCl₂, 0,125 мМ сульфипиразона и 0,1% глюкозы.

После 10 с регистрации базальной флуоресценции в клетки добавляли различные концентрации соединений по изобретению. Изменения уровней флуоресценции сначала контролировали в течение 180 с, чтобы выявить любую агонистическую активность соединений. Затем клетки стимулировали с помощью L-AP4 (L-2-амино-4-фосфономастная кислота, агонист mGlu7) в концентрации EC₈₀ в течение дополнительных 110 с для измерения ингибирующей активности соединений по изобретению. Концентрация EC₈₀ соединения L-AP4 представляет собой концентрацию, дающую 80% максимального глутаматного ответа.

Кривые зависимости ответа от концентрации для L-AP4 или типичных соединений по настоящему изобретению строили с помощью программного обеспечения Prism GraphPad (Graph Pad Inc., San Diego, USA). Кривые аппроксимировали в соответствии с четырехпараметрическим логистическим уравнением:

$$(Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*Hill Slope)}),$$

которое позволяет определить значения IC_{50} .

Соединения по данной заявке имеют значения IC_{50} менее 10 мкМ.

В Таблице 3 ниже представлены средние значения IC_{50} , полученные в результате по меньшей мере трех независимых экспериментов с отобранными веществами, проведенных в двух повторностях.

Таблица 3: Данные активности отобранных соединений

№ соединения	Поток Ca^{2+*}	№ соединения	Поток Ca^{2+*}	№ соединения	Поток Ca^{2+*}
1-1	++	1-39	++	1-77	+++
1-2	++	1-40	+++	1-78	++
1-3	++	1-41	++	1-79	+++
1-4	++	1-42	+++	1-80	+++
1-5	++	1-43	++	1-81	++
1-6	++	1-44	+++	1-82	+++
1-7	++	1-45	+++	1-83	++
1-8	++	1-46	+++	1-84	++
1-9	++	1-47	+	1-85	+++
1-10	+++	1-48	++	1-86	+++
1-11	+++	1-49	++	1-87	+++
1-12	++	1-50	+	1-88	+++
1-13	+	1-51	+	1-89	++
1-14	++	1-52	+++	1-90	+++
1-15	++	1-53	+	1-91	+++
1-16	++	1-54	+++	1-92	+++
1-17	++	1-55	+++	1-93	+++
1-18	++	1-56	+++	1-94	+++
1-19	++	1-57	+++	1-95	++
1-20	++	1-58	+++	1-96	++
1-21	++	1-59	++	1-97	+++
1-22	++	1-60	++	1-98	++
1-23	++	1-61	+++	1-99	++
1-24	++	1-62	+++	1-100	+++
1-25	++	1-63	++	1-101	++

1-26	+++	1-64	+++	1-102	+++
1-27	++	1-65	+++	1-103	++
1-28	++	1-66	++	1-104	++
1-29	++	1-67	++	1-105	++
1-30	++	1-68	++	1-106	+++
1-31	++	1-69	++	1-107	+++
1-32	++	1-70	++	1-108	+++
1-33	+++	1-71	++	1-109	+++
1-34	+++	1-72	+++	1-110	++
1-35	+++	1-73	+++	1-111	+++
1-36	+++	1-74	+++	1-112	+
1-37	+++	1-75	+++		
1-38	+++	1-76	+++		

***Условные обозначения в таблице:**

(+): $1 \text{ мкМ} < IC_{50} < 10 \text{ мкМ}$

(++): $100 \text{ нМ} < IC_{50} < 1 \text{ мкМ}$

(+++): $IC_{50} < 100 \text{ нМ}$

Результаты, представленные в Таблице 3, показывают, что соединения по настоящему изобретению являются отрицательными аллостерическими модуляторами человеческих mGlu7 рецепторов.

Пример В

Совмещенный с водным нулевой лабиринт:

Процедуру проводили, как ее описали ранее Ritov и Richter-Levin, 2014, с минимальными изменениями. Аппарат состоит из кольцевой платформы с двумя противоположными закрытыми секторами (высота стенок 35 см) и двумя открытыми секторами (высота бортов 5 мм). Пластиковый резервуар, в котором находится эта платформа, наполнен водой ($22 \pm 2^\circ\text{C}$, глубина 50 см), находящейся на высоте на 10 см ниже уровня платформы. Таким образом, кольцевая платформа и пластиковый резервуар составляют одну единую арену. Для проведения испытаний крыс сначала приучали к помещению в течение 4 минут, а затем помещали в один из открытых секторов в направлении закрытой части аппарата. Крысам разрешали исследовать арену в течение 5 минут. В течение этого времени поведение крыс отслеживали, регистрировали и анализировали с помощью системы Etho-Vision (Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands). Поведенческие показатели, которые были проанализированы,

включают время, проведенное в открытых секторах, расстояние, пройденное в открытых секторах, расстояние, пройденное в закрытых секторах, и полное замирание. Эффект от воздействия различных стрессоров и/или соединений оценивали с использованием этих параметров. Время предварительной обработки и путь введения различных тестируемых соединений определяли на основании их фармакокинетических свойств.

Пример С

Приподнятый крестообразный лабиринт:

Тест "приподнятый крестообразный лабиринт" (ПКЛ) проводили с использованием самцов крыс линии Спрег-Доули. ПКЛ выполнен из пластика, имеет два открытых рукава (50 см×10 см) и два закрытых рукава такого же размера со стенками высотой 40 см, приподнятыми над полом на 86 см. Оба рукава выполнены из черного плексигласа. Средний уровень освещенности в открытых рукавах составлял 187 люкс, а в закрытых рукавах 100 люкс. В начале эксперимента крыс помещали в комнату для содержания непосредственно рядом с комнатой для тестирования и давали им привыкнуть к окружающей среде в течение 30 минут. В начале тестирования крыс помещали в центр лабиринта в направлении одного из открытых рукавов и наблюдали за ними в течение 5 минут. В течение этого времени поведение крыс отслеживали, регистрировали и анализировали с помощью системы Etho-Vision (Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands). Поведенческие показатели, которые были проанализированы, включают время, проведенное в открытых рукавах, количество заходов в открытые рукава, а также пройденное расстояние. Время предварительной обработки и путь введения различных тестируемых соединений определяли на основании их фармакокинетических свойств.

Пример D

Модель вызванного условно-рефлекторным страхом посттравматического стрессового расстройства у крыс:

Арена для выработки условно-рефлекторного страха (30 см×20 см×25 см, Med Associates) сделана из плексигласа в разных контекстах. Система помещена в звуконепроницаемый вентилируемый бокс. Пол арены состоит из решетчатого пола (19 параллельных стержней из нержавеющей стали диаметром 0,48 см, расположенных на расстоянии 1,6 см друг от друга) над поддоном для отходов из нержавеющей стали. Все стержни были подключены к шоковому генератору и скремблеру. В стену камеры был вмонтирован динамик, который служил источником слуховых стимулов. Процедуру выработки условно-рефлекторного страха проводили в течение двух суток. В первые сутки (обучение) крыс помещали в тренировочные условия (условия А), и после

120-секундного периода акклиматизации они получали пять пар CS (условно-рефлекторный стимул) и US (безусловно-рефлекторный стимул). Тон CS (78 дБ, 2 кГц, время нарастания/спада 5 мс) подавался в течение 30 с и завершался одновременно с кратковременным US ударом электрическим током по лапам (0,5 с, 0,66 мА). Межтоновый интервал (от начала тона до начала следующего тона) составлял от 60 с. Камеры выработки условных рефлексов между испытуемыми очищали 70% этанолом. Оценивали время замирания в период подачи CS тона (CS замирание). На вторые сутки (день тестирования) животных помещали в новые условия (условия В) и подвергали воздействию CS (120 с) после 60 с акклиматизации. Время замирания измеряли как в период акклиматизации, так и в период CS. Тестируемые соединения вводили до и/или после фазы обучения, а также фазы тестирования. Время предварительной обработки и путь введения различных тестируемых соединений были скорректированы на основании их фармакокинетических свойств.

Пример Е

Модель потери слуха, вызванной шумом (ПСВШ), у мышей:

Молодые взрослые самцы мышей линии CBA/CaJ были использованы для оценки влияния исследуемого соединения на ПСВШ. Животных подвергали воздействию шума в октавных полосах частот (8-16 кГц) при уровне звукового давления 110 дБ в течение 2 часов. Тестируемые соединения вводили до и/или после воздействия шума. Слуховую функцию измеряли с помощью аудиограмм слухового ответа ствола мозга (ABR) или отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (DPOAE) в различные моменты времени через 24 часа, 2 и 4 недели после акустической травмы. Время предварительной обработки и путь введения различных тестируемых соединений были скорректированы на основании их фармакокинетических свойств.

Экспериментальные группы сравнивали с группой, обработанной носителем, по величине, например, порога ABR или сдвига порога ABR.

Пример F

Тест на висцеральную боль при колоректальном растяжении у крыс:

В исследовании использовали самцов крыс линии Wistar Kyoto (250-300 г), чувствительных к стрессу. Животные были лишены пищи в течение ночи (16 ч) и в день тестирования анестезированы изофлураном. Латексный шар диаметром 6 см вводили в полость толстой кишки на расстояние 1 см от ануса. Животным давали восстановиться в течение 20 минут перед началом растяжения толстой кишки. Использовали методику восходящего фазового растяжения от 0 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст. (0,01 Мпа) в течение 8 минут с помощью электронного баростата, управляемого компьютером. Измеряли такие

параметры, как пороговое давление (мм рт. ст.), вызывающее визуально идентифицируемое висцеральное болевое поведение, и общее количество видов болевого поведения. Позы, определяемые как висцеральное болевое поведение, представляли собой сокращения абдоминальных мышц и/или абдоминальный рефлекс.

Тестируемые соединения вводили до растяжения толстой кишки. Время предварительной обработки и путь введения различных тестируемых соединений были скорректированы на основании их фармакокинетических свойств.

ПРИМЕРЫ КОМПОЗИЦИЙ

Типичными примерами рецептур композиций по изобретению являются следующие:

1. Таблетки

Активный ингредиент	от 5 до 50 мг
Дикальцийфосфат	20 мг
Лактоза	30 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магния	5 мг
Картофельный крахмал	до 200 мг

В этом Примере активный ингредиент может быть заменен таким же количеством любого из соединений по настоящему изобретению, в частности таким же количеством любого из соединений по примерам.

2. Суспензия

Водную суспензию для перорального введения готовят таким образом, чтобы каждый 1 миллилитр содержал от 1 до 5 мг одного из активных соединений, 50 мг карбоксиметилцеллюлозы натрия, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воду до 1 мл.

3. Инъекции

Парентеральную композицию готовят посредством смешивания 1,5% (по массе) активного ингредиента по изобретению в 10%-ном (по объему) растворе пропиленгликоля в воде.

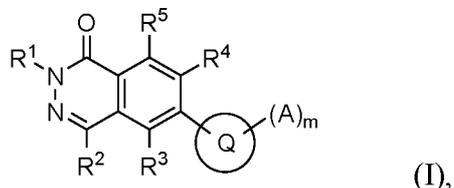
4. Мазь

Активный ингредиент	от 5 до 1000 мг
Стеариловый спирт	3 г
Ланолин	5 г
Белый вазелин	15 г
Вода	до 100 г

В этом Примере активный ингредиент может быть заменен таким же количеством любого из соединений по настоящему изобретению, в частности таким же количеством любого из соединений по примерам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма, где:

Q представляет собой возможно замещенный арил или гетероарил, который может быть дополнительно замещен 1-5 радикалами (A)_m;

m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5;

указанный или каждый (A)_m независимо выбран из группы водорода, галогена, -CN, -OH, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -SH, -NH₂ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы -(C₁-C₆)алкила, -(C₁-C₆)галогеналкила, -(C₂-C₆)алкинила, -(C₂-C₆)алкенила, -(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₃-C₈)циклоалкенила, -(C₁-C₆)цианоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-арила, арила, -(C₁-C₆)алкилен-гетероарила, гетероарила, -(C₁-C₆)алкилен-гетероцикла, гетероцикла, -(C₀-C₆)алкилен-OR⁶, -O-(C₂-C₆)алкилен-OR⁶, -NR⁶(C₂-C₆)алкилен-OR⁷, -(C₃-C₆)алкинилен-OR⁶, -(C₃-C₆)алкинилен-NR⁶R⁷, -(C₃-C₆)алкенилен-OR⁶, -(C₃-C₆)алкенилен-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)алкилен-S-R⁶, -O-(C₂-C₆)алкилен-S-R⁶, -NR⁶-(C₂-C₆)алкилен-S-R⁷, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)-R⁶, -O-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)-R⁶, -NR⁶-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)-R⁷, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂-R⁶, -O-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)₂-R⁶, -NR⁶-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)₂-R⁷, -(C₀-C₆)алкилен-NR⁶R⁷, -O-(C₂-C₆)алкилен-NR⁶R⁷, -NR⁶-(C₂-C₆)алкилен-NR⁷R⁸, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂NR⁶R⁷, -O-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶-(C₁-C₆)алкилен-S(=O)₂NR⁷R⁸, -(C₀-C₆)алкилен-NR⁶-S(=O)₂R⁷, -O-(C₂-C₆)алкилен-NR⁶-S(=O)₂R⁷, -NR⁶-(C₂-C₆)алкилен-NR⁷-S(=O)₂R⁸, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-NR⁶R⁷, -O-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁶-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-NR⁷R⁸, -(C₀-C₆)алкилен-NR⁶C(=O)-R⁷, -O-(C₂-C₆)алкилен-NR⁶C(=O)-R⁷, -NR⁶-(C₂-C₆)алкилен-NR⁷C(=O)-R⁸, -NR⁶C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-OR⁷, -NR⁶C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-NR⁷R⁸, -(C₀-C₆)алкилен-OC(=O)-R⁶, -O-(C₂-C₆)алкилен-OC(=O)-R⁶, -NR⁶-(C₂-C₆)алкилен-OC(=O)-R⁷, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-OR⁶, -O-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-OR⁶, -NR⁶-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-OR⁷, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-R⁶, -O-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-R⁶, -NR⁶-(C₁-C₆)алкилен-C(=O)-R⁷, -C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-OR⁶, -C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)алкилен-NR⁶-C(=O)-OR⁷, -C(=O)-(C₁-C₆)алкилен-NR⁶-

$C(=O)-OR^7$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-C(=O)-NR^6R^7$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^6-C(=O)-NR^7R^8$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^6-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^6-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^7-C(=O)-NR^8R^9$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^6-C(=NR^7)-NR^8R^9$;

R^1 представляет собой возможно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_1-C_6)$ галогеналкил, $-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ цианоалкил, $-(C_2-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкил, арил, $-(C_1)$ алкилен-арил, гетероцикл, гетероарил или $-(C_1)$ алкилен-гетероарил, где арильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо может быть замещено 1-5 независимыми радикалами $(B)_n$;

n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5;

указанный или каждый $(B)_n$ независимо выбран из группы водорода, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SH$, $-NH_2$ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_2-C_6)$ алкинила, $-(C_2-C_6)$ алкенила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_3-C_8)$ циклоалкенила, $-(C_1-C_6)$ цианоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-арила, арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $NR^{10}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{11} , $-(C_3-C_6)$ алкинилен- OR^{10} , $-(C_3-C_6)$ алкинилен- $NR^{10}R^{11}$, $-(C_3-C_6)$ алкенилен- OR^{10} , $-(C_3-C_6)$ алкенилен- $NR^{10}R^{11}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S-R^{10}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $S-R^{10}$, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен- $S-R^{11}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)-R^{10}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $S(=O)-R^{10}$, $NR^{10}-(C_1-C_6)$ алкилен- $S(=O)-R^{11}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{10}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{10}$, $NR^{10}-(C_1-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{11}$, $-S(=O)(=NH)-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}R^{11}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}-(C_1-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}-S(=O)_2R^{11}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{10}-S(=O)_2R^{11}$, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{11}-S(=O)_2R^{12}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{11}C(=O)-R^{12}$, $-NR^{10}C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{11} , $-NR^{10}C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $OC(=O)-R^{10}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $OC(=O)-R^{10}$, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен- $OC(=O)-R^{11}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-OR^{10}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(=O)-OR^{10}$, $-NR^{10}-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(=O)-OR^{11}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-R^{10}$, $-O-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(=O)-R^{10}$, $-NR^{10}-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{10}R^{11}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}-C(=O)-OR^{11}$, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{10}-C(=O)-OR^{11}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{10}-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{11}-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}-C(=NR^{11})-NR^{12}R^{13}$;

возможно два радикала В объединены с промежуточными атомами с образованием 3-10-членного бициклического гетероциклического кольца; где каждое кольцо возможно дополнительно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы галогена, -CN, нитро, -(C₁-C₆)алкила, -(C₀-C₆)алкилен-O-(C₀-C₆)алкила и группы -(C₀-C₆)алкилен-N-((C₀-C₆)алкил)₂;

R² выбран из группы водорода, галогена, -CN, -NO₂, -CF₃ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы -(C₁-C₆)алкила, -(C₁-C₆)галогеналкила, -(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)цианоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-арила, арила, -(C₁-C₆)алкилен-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, -(C₂-C₆)алкилен-гетероцикла, -(C₁-C₆)алкилен-OR¹⁴, -NR¹⁴(C₂-C₆)алкилен-OR¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-S-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C₂-C₆)алкилен-NR¹⁵R¹⁶, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴-S(=O)₂R¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴C(=O)-R¹⁵, -(C₁-C₆)алкилен-OC(=O)-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-OR¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-R¹⁴, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴-C(=O)-OR¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶ и -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁴-C(=NR¹⁵)-NR¹⁶R¹⁷;

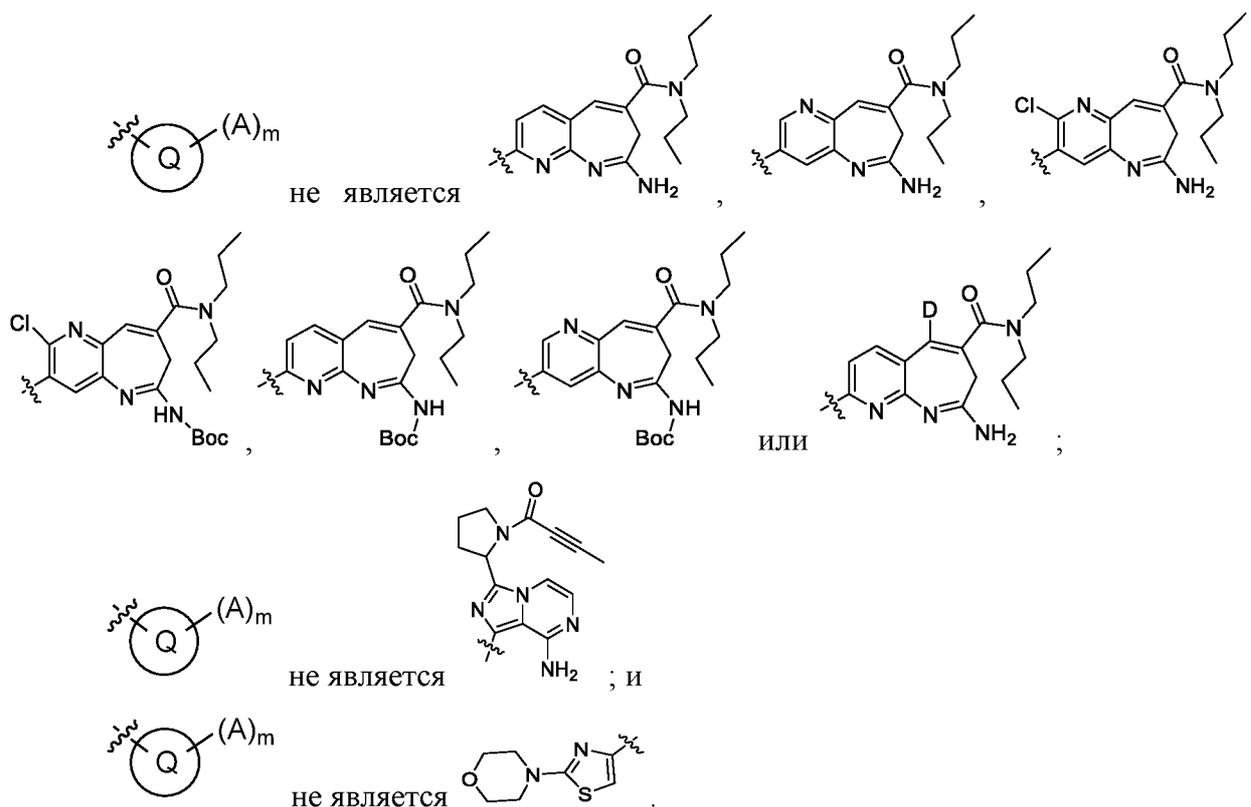
каждый R³ и R⁴ независимо выбран из группы водорода, галогена, -CN, -OH, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -SH, -NH₂ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы -(C₁-C₆)алкила, -(C₁-C₆)галогеналкила, -(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)цианоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-арила, -(C₁-C₆)алкилен-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, -(C₁-C₆)алкилен-гетероцикла, -(C₀-C₆)алкилен-OR¹⁸, -O-(C₂-C₆)алкилен-OR¹⁸, -NR¹⁸(C₂-C₆)алкилен-OR¹⁹, -(C₀-C₆)алкилен-S-R¹⁸, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)-R¹⁸, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂-R¹⁸, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁸R¹⁹, -O-(C₂-C₆)алкилен-NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸-(C₂-C₆)алкилен-NR¹⁹R²⁰, -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)₂NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁸-S(=O)₂R¹⁹, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁸C(=O)-R¹⁹, -(C₀-C₆)алкилен-OC(=O)-R¹⁸, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-OR¹⁸, -(C₀-C₆)алкилен-C(=O)-R¹⁸, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹, -(C₀-C₆)алкилен-O-C(=O)-NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁸-C(=O)-NR¹⁹R²⁰ и -(C₀-C₆)алкилен-NR¹⁸-C(=NR¹⁹)-NR²⁰R²¹;

R⁵ независимо выбран из группы водорода, галогена, -CN, -OH, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -SH и возможно замещенного радикала, выбранного из группы -(C₁-C₆)алкила, -(C₁-C₆)галогеналкила, -(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-(C₃-C₇)циклоалкила, -(C₁-C₆)цианоалкила, -(C₁-C₆)алкилен-арила, арила, -(C₁-C₆)алкилен-гетероарила, гетероарила, гетероцикла, -(C₁-C₆)алкилен-гетероцикла, -(C₀-C₆)алкилен-OR²², -O-(C₂-C₆)алкилен-OR²², -NR²²(C₂-C₆)алкилен-OR²³, -(C₀-C₆)алкилен-S-R²², -(C₀-C₆)алкилен-S(=O)-

R^{22} , $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ алкилен- $NR^{22}R^{23}$, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{22}R^{23}$, $NR^{22}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{23}R^{24}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-S(=O)_2R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}C(=O)-R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $OC(=O)-R^{22}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-OR^{22}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-R^{22}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-C(=O)-OR^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-C(=O)-NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-C(=O)-NR^{23}R^{24}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{22}-C(=NR^{23})-NR^{24}R^{25}$; и

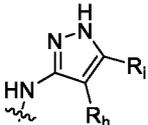
каждый $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}$ и R^{25} независимо представляет собой водород или возможно замещенный радикал, выбранный из группы $-(C_1-C_6)$ галогеналкила, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_1-C_6)$ цианоалкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, $-(C_1-C_6)$ алкилен- (C_3-C_7) циклоалкила, гетероарила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила, арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-арила, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила и группы (C_0-C_6) алкилен- $N-((C_0-C_6)$ алкил) $_2$.

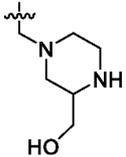
2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (I), при условии что:



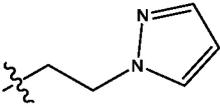
3. Соединение по п. 1 или 2, имеющее формулу (I), при условии что, когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, $B(n)$ не является замещенным пирролидинильным радикалом, и когда R_1^{ξ} представляет собой пиридил, указанный пиридил не является замещенным группой метил и замещенным пирролидинильным радикалом.

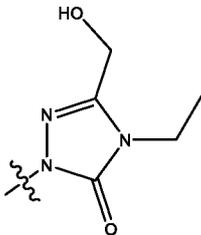
4. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее формулу (I), при условии что R^2

не является  , где R_h представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, циано или галоген, и R_i представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил или (C_3-C_7) циклоалкил; и при

условии что R^2 не является .

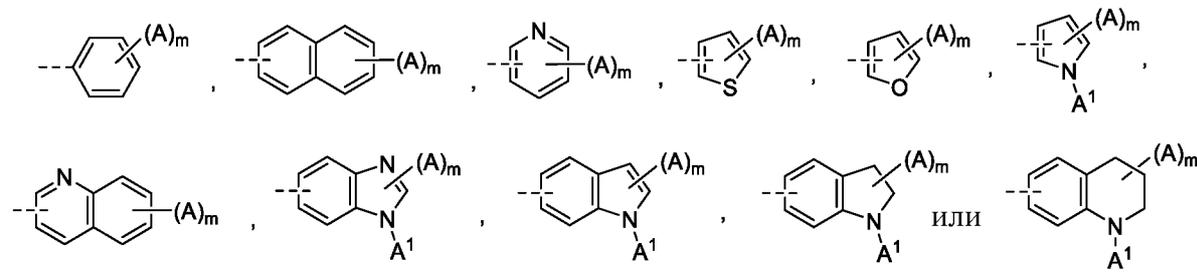
5. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее формулу (I), при условии что R^1

не является  ; Q не является нафтилом, бензотиофенилом или хиолинилом;

и Q не является .

6. Соединение по любому из пп. 1-5, имеющее формулу (I), где:

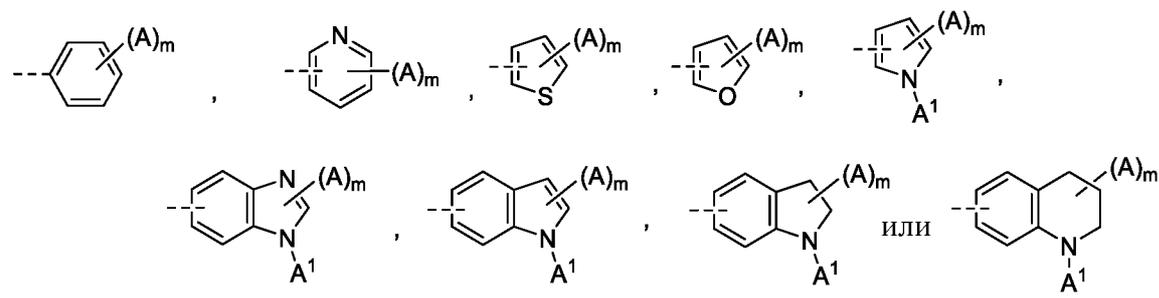
Q представляет собой арильную или гетероарильную группу формулы:



где каждый радикал возможно замещен m радикалами A, где m представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3, 4 или 5, и A^1 представляет собой радикал A.

7. Соединение по п. 6, имеющее формулу (I), где:

Q представляет собой арильную или гетероарильную группу формулы:



где каждый радикал возможно замещен m радикалами A , где m представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3, 4 или 5, и A^1 представляет собой радикал A .

8. Соединение по п. 6 или 7, имеющее формулу (I), где A^1 представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил или $-(C_3-C_7)$ циклоалкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее формулу (I), где: циклоалкильные, гетероциклические, арильные и гетероарильные кольцевые системы $(A)_m$ выбраны из группы азетидинила, бензимидазолила, бензизотиазолила, бензизоксазолила, бензофурила, бензопиразолила, бензотиазолила, бензотиофенила, бензотриазолила, бензоксазолила, дигидрофуранила, дигидротиенила, диоксоланила, 1,1-диоксо-тиоморфолинила, фуразанила, фурила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолонила, имидазолила, имидазопиридазинила, имидазопиридила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолинила, изотиазолила, изоксазолидинила, изоксазолинила, изоксазолила, морфолинила, нафтила, нафтиридинила, оксадиазолила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолонила, оксазолпиридазинила, оксазолпиридила, оксазолила, оксетанила, фенила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолопиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридонила, пиридила, пиримидила, пирролидинонила, пирролидинила, пирролинила, пирролила, хиназолила, хинолила, хиноксалинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидротиопиранила, тетрагидротриазолопиридила, тетрагидротриазолопиримидинила, тетразолила, тиadiaзолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиазолонила, тиазолопиридазинила, тиазолопиридила, тиазолила, тиенила, тиоморфолинила, тионафтила, тиопиранила, триазолинила, триазинила, триазолила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила и циклооктенила, и каждое кольцо указанной кольцевой системы может быть возможно независимо замещено 1-4 заместителями R^6 , R^7 , R^8 или R^9 .

10. Соединение по любому из пп. 1-9, имеющее формулу (I), где каждый $(A)_m$ независимо выбран из группы водорода, галогена, $-CF_2CH_3$, $-OCHF_2$ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, гетероцикла и $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^6 ; где R^6 выбран из группы водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила и $-(C_3-C_7)$ циклоалкила.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, имеющее формулу (I), где: циклоалкильные, гетероциклические, арильные и гетероарильные кольцевые системы $(B)_n$ выбраны из группы азетидинила, бензимидазолила, бензизотиазолила, бензизоксазолила,

бензофурила, бензопиразолила, бензотиазолила, бензотиофенила, бензотриазолила, бензоксазолила, дигидрофуранила, дигидротиенила, диоксоланила, 1,1-диоксо-тиоморфолинила, фуразанила, фурила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолонила, имидазолила, имидазопиридазинила, имидазопиридила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолинила, изотиазолила, изоксазолидинила, изоксазолинила, изоксазолила, морфолинила, нафтила, нафтиридинила, оксадиазолила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолонила, оксазолпиридазинила, оксазолпиридила, оксазолила, оксетанила, фенила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолопиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридонила, пиридила, пиримидила, пирролидинонила, пирролидинила, пирролинила, пирролила, хиначолила, хинолила, хиноксалинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидротиопиранила, тетрагидротриазолопиридила, тетрагидротриазолопиримидинила, тетразолила, тиадиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиазолонила, тиазолопиридазинила, тиазолопиридила, тиазолила, тиенила, тиоморфолинила, тионафтила, тиопиранила, триазолинила, триазинила, триазолила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила и циклооктенила, и каждое кольцо указанной кольцевой системы может быть возможно независимо замещено 1-4 заместителями R^{10} , R^{11} , R^{12} или R^{13} .

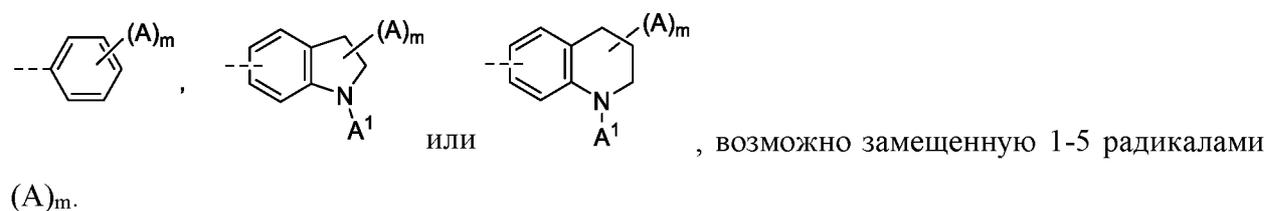
12. Соединение по любому из пп. 1-11, имеющее формулу (I), где указанный или каждый (B)_n независимо выбран из группы водорода, галогена и возможно замещенного радикала, выбранного из группы, состоящей из $-(C_1-C_6)$ алкила, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен-OR¹⁰, $-O-(C_2-C_6)$ алкилен-OR¹⁰, $-NR^{10}(C_2-C_6)$ алкилен-OR¹¹, $-(C_0-C_6)$ алкилен-S-R¹⁰, $-(C_0-C_6)$ алкилен-S(=O)₂-R¹⁰, $-S(=O)(=NH)-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR¹⁰R¹¹, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен-NR¹¹R¹², $-(C_0-C_6)$ алкилен-NR¹⁰C(=O)-R¹¹ и $-(C_0-C_6)$ алкилен-C(=O)-NR¹⁰R¹¹;

возможно два радикала B объединены с промежуточными атомами с образованием 3-10-членного бициклического гетероциклического кольца; где каждое кольцо возможно дополнительно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы галогена, -CN, нитро, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_0-C_6)$ алкилен-O- (C_0-C_6) алкила и группы $-(C_0-C_6)$ алкилен-N- $((C_0-C_6)$ алкил)₂; и каждый R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбран из группы водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила и $-(C_0-C_6)$ алкилен-O- (C_0-C_6) алкила.

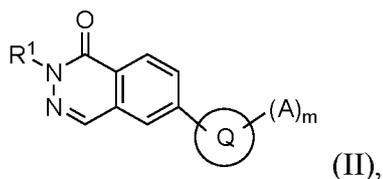
13. Соединение по любому из пп. 1-12, имеющее формулу (I), где: циклоалкильные, гетероциклические, арильные и гетероарильные кольцевые системы радикалов R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 могут быть независимо выбраны из группы азетидинила, бензимидазолила, бензизотиазолила, бензизоксазолила, бензофурила, бензопиразолила, бензотиазолила, бензотиофенила, бензотриазолила, бензоксазолила, дигидрофуранила, дигидротиенила, диоксоланила, 1,1-диоксо-тиоморфолинила, фуразанила, фурила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолонила, имидазолила, имидазопиридазинила, имидазопиридила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолинила, изотиазолила, изоксазолидинила, изоксазолинила, изоксазолила, морфолинила, нафтила, нафтиридинила, оксадиазолила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолонила, оксазолпиридазинила, оксазолпиридила, оксазолила, оксетанила, фенила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолопиридинила, пиразолила, пиридазинила, пиридонила, пиридила, пиримидила, пирролидинонила, пирролидинила, пирролинила, пирролила, хиназолила, хинолила, хиноксалинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидротиопиранила, тетрагидротриазолопиридила, тетрагидротриазолопиримидинила, тетразолила, тиadiaзолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиазолонила, тиазолпиридазинила, тиазолпиридила, тиазолила, тиенила, тиоморфолинила, тионафтила, тиопиранила, триазолинила, триазинила, триазолила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила и циклооктенила, и каждое кольцо указанной кольцевой системы может быть возможно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы водорода, галогена, $-CN$, нитро, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_0-C_6)$ алкилен-О- (C_0-C_6) алкила и группы $-(C_0-C_6)$ алкилен-N- $((C_0-C_6)$ алкил) $_2$.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, имеющее формулу (I), где каждый R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода или (C_1-C_6) алкила.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, имеющее формулу (I), где R^1 представляет собой гетероарил, возможно замещенный независимо 1-5 $(B)_n$ радикалами; и Q представляет собой арильную или гетероарильную группу формулы:

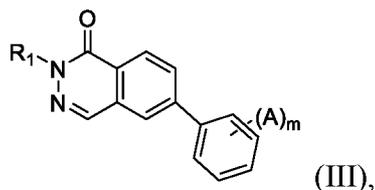


16. Соединение по любому из пп. 1-15, имеющее формулу (II):



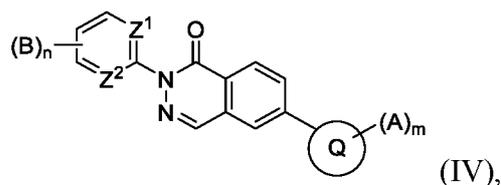
его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма.

17. Соединение по п. 16, имеющее формулу (III)



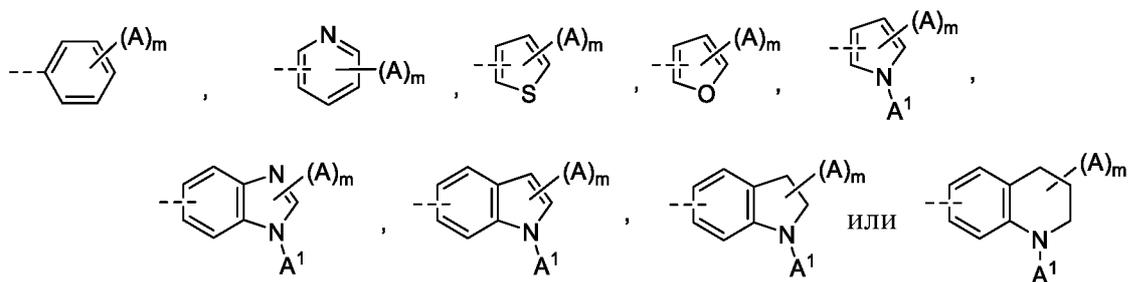
его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма.

18. Соединение по п. 16, имеющее формулу (IV)

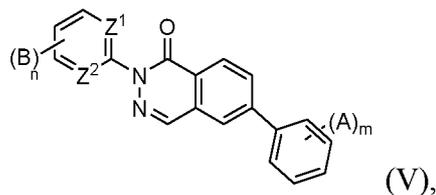


его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма; где каждый Z¹ и Z² независимо выбран из С или N.

19. Соединение по п. 18, имеющее формулу (IV), где Q представляет собой арильную или гетероарильную группу формулы:



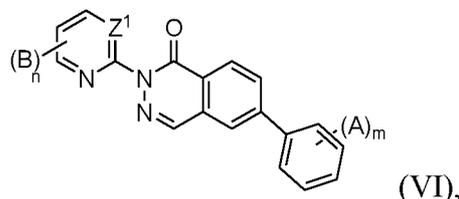
20. Соединение по п. 16, имеющее формулу (V):



его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма, где:

Z^1 и Z^2 каждый независимо выбран из С или N.

21. Соединение по п. 20, имеющее формулу (VI):



его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма, где:

Z^1 выбран из С или N;

указанный или каждый $(A)_m$ независимо выбран из группы водорода, галогена, $-CF_2CH_3$, $-OCHF_2$ и возможно замещенного радикала, выбранного из группы $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, гетероцикла и $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^6 ;

R^6 выбран из группы водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила или $-(C_3-C_7)$ циклоалкила;

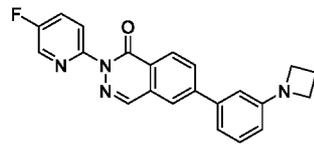
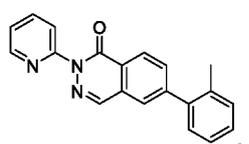
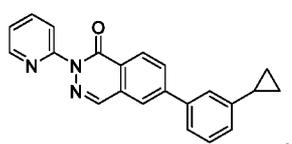
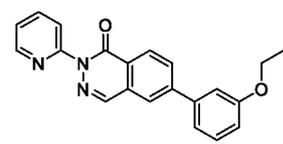
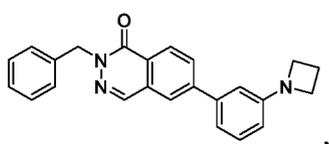
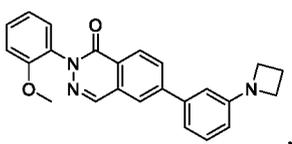
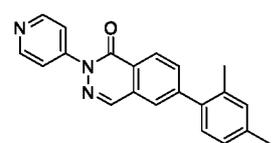
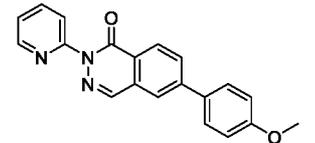
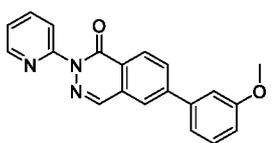
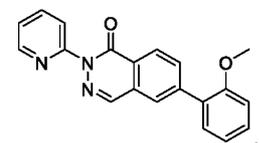
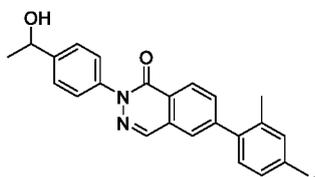
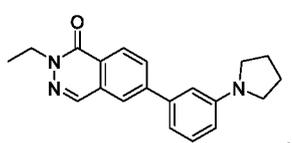
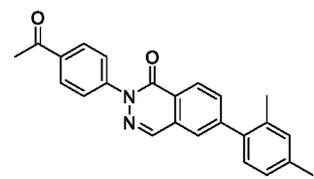
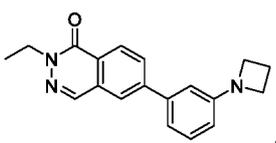
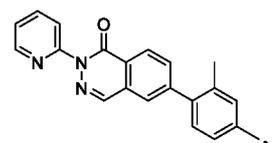
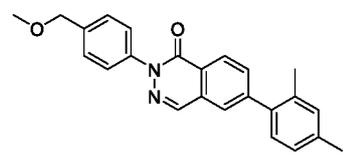
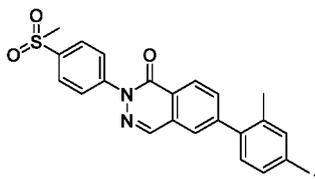
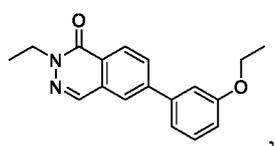
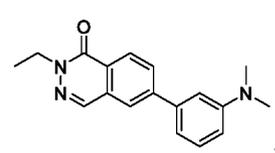
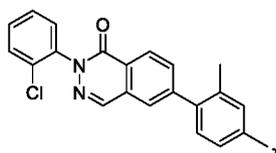
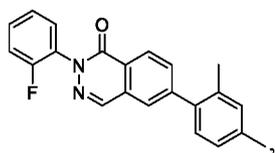
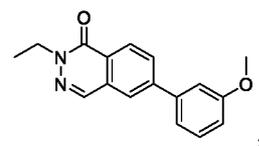
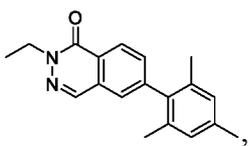
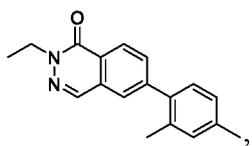
указанный или каждый $(B)_n$ независимо выбран из группы водорода, галогена и возможно замещенного радикала, выбранного из группы, состоящей из $-(C_1-C_6)$ алкила, гетероцикла, $-(C_0-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $-O-(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{10} , $-NR^{10}(C_2-C_6)$ алкилен- OR^{11} , $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $S(=O)_2-R^{10}$, $-S(=O)(=NH)-R^{10}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ алкилен- $NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$ и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $C(=O)-NR^{10}R^{11}$;

возможно два радикала В объединены с промежуточными атомами с образованием 3-10-членного бициклического гетероциклического кольца; где каждое кольцо возможно дополнительно замещено 1-5 радикалами, независимо выбранными из группы галогена, $-CN$, нитро, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила и группы $-(C_0-C_6)$ алкилен- $N-((C_0-C_6)$ алкил) $_2$; и

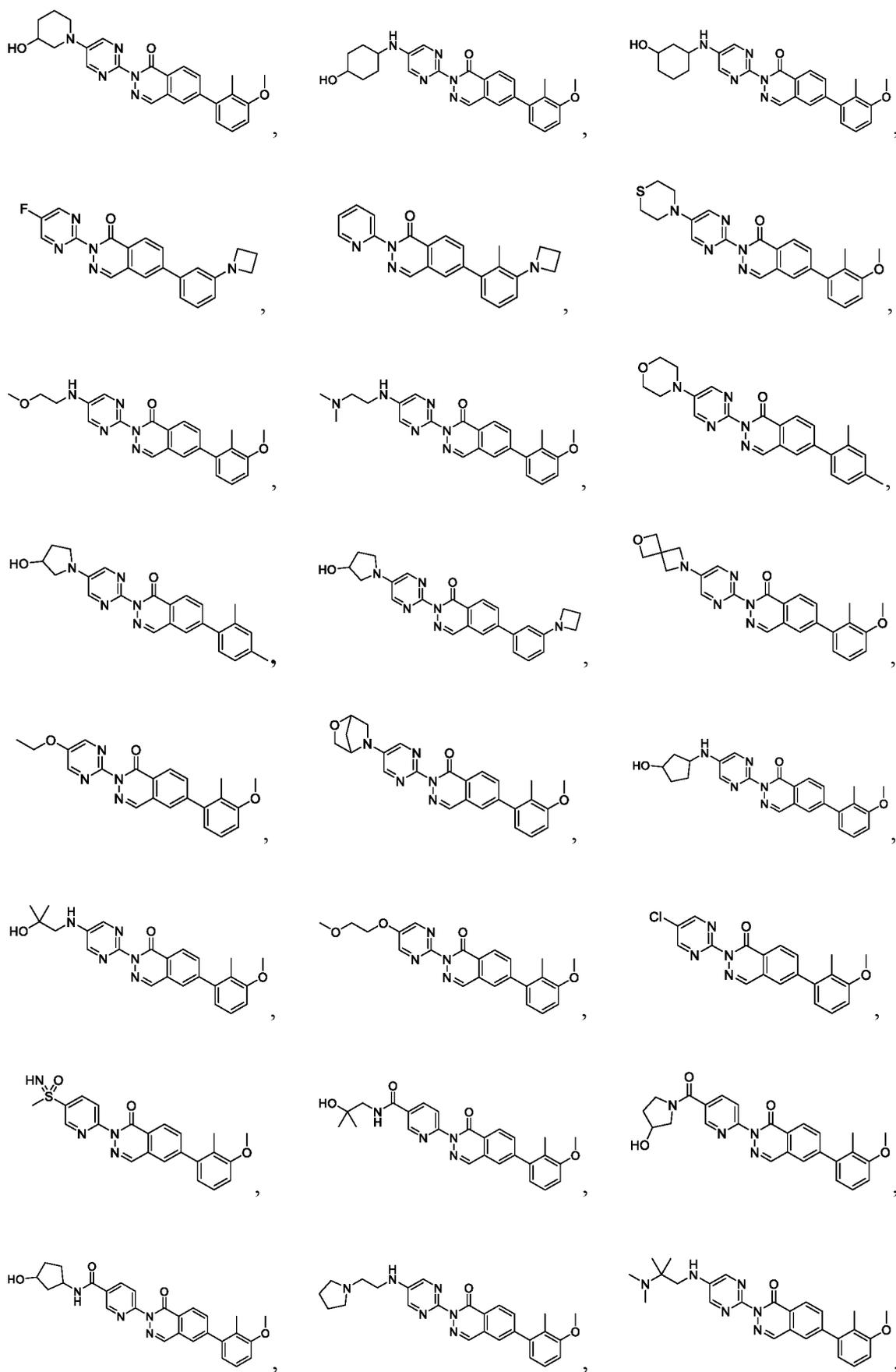
каждый R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбран из группы водорода, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_3-C_7)$ циклоалкила, гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероцикла, $-(C_1-C_6)$ алкилен-гетероарила и $-(C_0-C_6)$ алкилен- $O-(C_0-C_6)$ алкила.

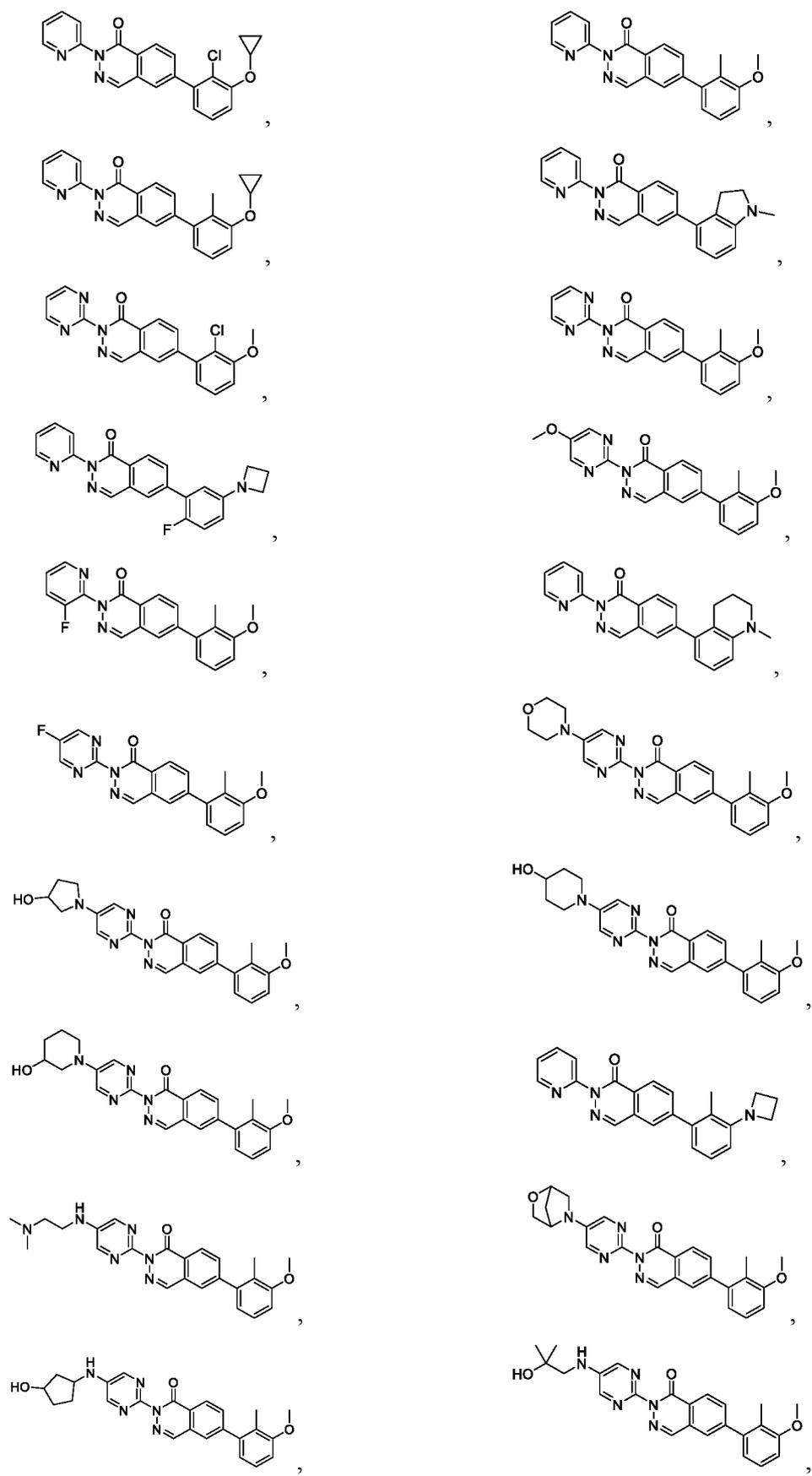
22. Соединение по любому из пп. 1-21, где соединение представляет собой оптический изомер, и где соединение представляет собой либо рацемическую смесь, либо один или оба индивидуальных оптических изомера.

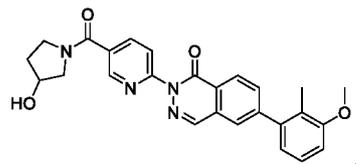
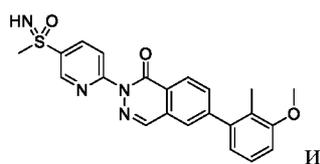
23. Соединение по любому из пп. 1-22, где указанное соединение является одним или более чем одним, выбранным из:





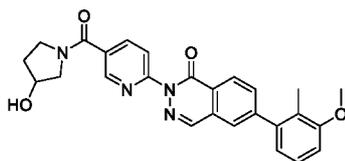
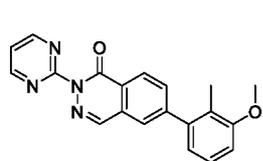






и его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма.

25. Соединение по п. 24, где указанное соединение является одним или более чем одним, выбранным из



и его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или основания, его стереохимически изомерная форма или его N-оксидная форма.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-25 и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

27. Способ лечения или предупреждения состояния у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, эффективного количества соединения/композиции по пп. 1-26.

28. Способ по п. 27, где на лечение или предупреждение влияет, или ему способствует, модулирующее действие аллостерического модулятора рецептора mGlu7, такого как отрицательный аллостерический модулятор рецептора mGlu7.

29. Способ лечения, предупреждения, облегчения, контроля или снижения риска различных неврологических и психических расстройств, связанных с глутаматергической дисфункцией у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, эффективного количества соединения/композиции по любому из пп. 1-26.

30. Способ по п. 29, где на лечение или предупреждение влияет, или ему способствует, модулирующее действие отрицательного аллостерического модулятора рецептора mGlu7.

31. Способ по пп. 27 или 28, где состояние представляет собой одно или более чем одно расстройство центральной нервной системы, заболевание или расстройство органов слуха или болевое расстройство.

32. Способ по п. 31, где расстройство центральной нервной системы представляет собой одно или более чем одно из: тревожного расстройства, такого как агорафобия, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

33. Способ по п. 31, где заболевание и расстройство органов слуха представляет собой одно или более чем одно из повреждения внутреннего уха, возрастного нарушения слуха (пресбиакузис), болезни Меньера, внезапной потери слуха, потери слуха, вызванной шумом, среднего отита, аутоиммунной болезни внутреннего уха, острого тиннитуса, хронического тиннитуса, лекарственно-индуцированной потери слуха, скрытой потери слуха, цисплатин-индуцированной потери слуха, аминогликозид-индуцированной потери слуха, ототоксичности, центрального нарушения слухового восприятия или вестибулярного расстройства.

34. Способ по п. 31, где болевое расстройство представляет собой одно или более чем одно из нейропатической боли, воспалительной боли, висцеральной боли, острой боли, хронической боли, сильной боли, неустранимой боли, посттравматической боли, послеоперационной боли, головной боли или онкологической боли.

35. Соединение или композиция по любому из пп. 1-26 для применения в качестве лекарственного средства.

36. Соединение или композиция по любому из пп. 1-26 для применения в способе лечения или предупреждения, как определено в любом из пп. 27, 28, 31, 32, 33 или 34.

37. Соединение или композиция по любому из пп. 1-25 для применения в способе, как определено в п. 29 или 30.

38. Применение соединения по любому из пп. 1-25 в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения, как определено в любом из пп. 27, 28, 31, 32, 33 или 34.

39. Применение соединения по любому из пп. 1-25 в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения, как определено в п. 29 или 30.